Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. J. Bierich

Untersuchungen über Klinik und Aminosäuren-Ausscheidung beim Lowe-Syndrom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Joachim Koch
aus Stuttgart

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0068

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. J. Bierich

Untersuchungen über Klinik und Aminosäuren-Ausscheidung beim Lowe-Syndrom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Joachim Koch
aus Stuttgart

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. K. Betke
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Bierich

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

		Seite
I.	Einleitung	
	Symptome des Lowe-Syndroms	1
	Vom klassischen Lowe-Syndrom abweichende oculo-cerebro-renale Syndrome	2
	Mögliche Varianten des Lowe-Syndroms	3
	Aminosäure-Belastung des Lowe-Syndroms	4
	Aminosäure-Ausscheidung beim Lowe-Syndrom	5
	Histologie der Niere beim Lowe-Syndrom	7
	Differentialdiagnose des Lowe-Syndroms	9
II.	Methodik	12
III.	Kasuistik mit Untersuchungsergebnissen	14
IV.	Diskussion	52
V.	Zusammenfassung	55
VI.	Literaturverzeichnis	57

Das klassische Lowe-Syndrom sowie die anderen oculo-cerebro-renalen und oculo-cerebralen Syndrome sind klinisch und biochemisch so wenig exakt definiert, daß kasuistische Darstellungen und biochemische Untersuchungen bei den beobachteten Fällen für eine genauere Charakterisierung der verschiedenen Syndrome notwendig sind.
Ausgehend von der Beobachtung von Patienten mit oculo-cerebro-renalen und oculo-cerebralen Symptomen wurde mir aufgetragen, die klinischen Daten kritisch zu werten und die Aminosäurenausscheidung bei diesen Patienten säulenchromatographisch quantitativ zu bestimmen.

E i n l e i t u n g :

Das oculo-cerebro-renale Syndrom, später als Lowe-Syndrom bezeichnet, wurde im Jahre 1952 erstmals von Lowe, Terrey und MacLachlan (3o) beschrieben. Seither wurden in der mir zugänglichen Literatur einschließlich der gefundenen Varianten 69 Fälle mit diesem Syndrom veröffentlicht. Das Lowe-Syndrom zeigt folgende Symptome, die, um eine eindeutige Diagnose stellen zu können, vorhanden sein müssen:

1. Kongenitale beidseitige Cataracta polaris allein oder kombiniert mit Buphthalmus, in der Hälfte der Fälle kombiniert mit Nystagmus,
2. körperlicher und psychomotorischer Entwicklungsrückstand,
3. Hypotonie der Skelettmuskulatur mit Hyporeflexie oder Areflexie.
4. Tubuläre Symptome: Hyperaminoacidurie, Proteinurie, Störung der renalen Acidification, gelegentlich Glukosurie und vermehrte Ausscheidung organischer Säuren.

Die tubulären Symptome entstehen durch Störung der Funktion des proximalen Tubulus. Die renale tubuläre Acidose, meist kompensiert, wird in allen Fällen gefunden. Sie geht mit einer Erhöhung der Chloridkonzentration im Serum einher. Der Urin pH-Wert liegt gewöhnlich zwischen 6 und 7, was auf eine proximale renale Acidose hindeutet. Die Titrationsazidität des Urins ist erhöht, der Ammoniakgehalt des Urins liegt gewöhnlich innerhalb der Norm.

Die Proteinurie schwankt im allgemeinen zwischen 5o und 25o mg pro 1oo ml. Die Elektrophorese zeigt ein typisches "tubuläres" Muster mit einer starken Vermehrung von α_2-Globulinen.
Die Hyperaminoacidurie ist immer vorhanden. Sie unterliegt jedoch Schwankungen sowohl in der Zusammensetzung der Aminosäuren, als auch in der Quantität. Die dabei dominierenden Aminosäuren sind Lysin, Arginin, Ornithin, Cystin, Histidin, Serin, Threonin, Glycin, Alanin und Citrullin. Organische Säuren finden sich im Gegensatz zu den Aminosäuren nicht konstant vermehrt im Urin. Auricchio, Frischknecht und Shmerling (33) sahen in einem Urin eine erhöhte Ausscheidung von Zitronensäure, Bernsteinsäure und Milchsäure. In drei anderen Urinproben von demselben Patienten konnten sie jedoch keine Vermehrung dieser organischen Säuren finden.
An weiteren Symptomen findet man beim oculo-cerebro-renalen Syndrom eine Reihe fakultativer, teils von Lowe selbst, teils von anderen Autoren beobachteter Befunde wie Kryptorchismus, Fieberschübe ohne Infektzeichen, "cri cerebral", Weichteilpolster auf der Stirn, der diesen Kindern ein charakteristisches Aussehen verleiht, Glaucom, Mikrophthalmus, Hydrophthalmus, Rachitis und Osteoporose.
Bei Geburt haben die Kinder ein normales Geburtsgewicht und sind normal gross. Erst mit der Zeit werden sie untergewichtig und für ihr Alter zu klein.
Das klassische Lowe-Syndrom wird geschlechtsgebunden rezessiv vererbt. Es tritt deshalb nur bei männlichen Individuen auf. Sorgfältige Prüfungen des Karyotyps beim oculo-cerebro-renalen Syndrom liessen keine Anormalitäten in der Zahl, der Form oder der Grösse der Chromosomen erkennen. Die Zellen der Wangenschleimhaut waren chromatin negativ. Wahrscheinlich wird das oculo-cerebro-renale Syndrom durch ein einziges mutiertes Gen am X-Chromosom verursacht. Im Karyotyp XX hat es keine sichtbaren Symptome.

<u>Folgende, vom klassischen Lowe-Syndrom abweichende oculo-cerebro-renale Syndrome wurden beschrieben:</u>

1. Scholten (42) beschrieb zwei Mädchen mit muskulärer Hypotonie, Areflexie, Hyperaminoacidurie, unbedeutender Proteinurie und Glukosurie. Eine Cataract konnte er nicht finden,

dafür aber Corneatrübungen. Eines der von ihm beobachteten Kinder starb im Alter von 2 Monaten, das andere mit 3 Monaten. Svorć und Mitarbeiter (49) beschrieben ebenfalls ein Mädchen mit einem oculo-cerebro-renalen Syndrom. Die klinischen und biochemischen Befunde stimmten mit denjenigen des klassischen Lowe-Syndroms überein. Ihr Fall und die beiden von Scholten (42) veröffentlichten Fälle lassen an eine phänotypisch ähnliche Krankheit mit einer anderen Vererbung denken.

2. Crome und Mitarbeiter (11) beschrieben eine weitere Form dieses Symptomenkomplexes bei zwei Schwestern, die in der Kindheit starben. Sie zeigten Krämpfe, Cataract, tubuläre Nekrose und Encephalopathie. Diese Befunde gehören wahrscheinlich zu einer bis dahin nicht beschriebenen Krankheit.
3. McCance und Mitarbeiter (33) fanden bei zwei Brüdern eine weitere Varietät, die sich von den übrigen bisher bekannten Fällen durch folgende Abweichungen unterschied: Corneatrübung, keine Cataract, keine pathologische Hyperaminoacidurie oder Proteinurie; das Reflexbild war normal. Es bestand eine chronische metabolische Acidose mit stark saurem Urin, was auf eine distale renale Acidose hindeutet. Diese ging mit einer verminderten renalen Ammoniakausscheidung und mit Zeichen einer glomerulären Insuffizienz einher. Ausserdem bestand ein Agonadismus, eine schwere Debilität mit Hirnatrophie, die besonders das Kleinhirn betraf. Beide Patienten starben im Kleinkindesalter. Die bedeutendsten biochemischen Werte waren: Urämie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, niedriges Gesamt-CO_2 im Blut und stark saurer Urin mit hohem spezifischem Gewicht.

Mögliche Variante des klassischen Lowe-Syndroms:

Schwartz und Mitarbeiter (43) untersuchten eine 6 köpfige Familie, bei der drei Knaben an einem oculo-cerebro-renalen Syndrom litten. Obwohl die meisten klinischen Zeichen, die die Knaben zeigten, denjenigen des klassischen Lowe-Syndroms glichen, fanden sich bei den Propositi dieser Familie einige atypische Symptome. So sah man eine ungewöhnliche Verschiedenheit im Grad der geistigen Retardierung unter den erkrankten Knaben. Weiter fehlten die Rachitis-Zeichen und eine Acidose. Eine ver-

mehrte Ausscheidung organischer Säuren fehlte ebenfalls. Diese wird allerdings auch bei anderen veröffentlichten Fällen vermißt (6).

Aminosäure-Belastung beim Lowe-Syndrom:

Schwartz und Mitarbeiter (43) machten ausgiebige Aminosäure-Belastungen bei ihren Patienten mit atypischem Lowe-Syndrom, um die Ursache für die Hyperaminoacidurie zu finden. Orale Gaben von Lysin, Hydroxyprolin und Glycin beeinflußten nicht die Aminosäureausscheidung im Urin der Erkrankten. Im Gegensatz dazu kam es nach Verabreichung der gleichen Menge Ornithin zu einer gesteigerten Aminoacidurie. Nach gleichen Gaben von Ornithin an die Eltern und die Schwester der erkrankten Brüder sahen sie eine Hyperaminoacidurie bei der Mutter, ähnlich der der erkrankten Knaben.
McCarty und Sidbury (34) führten bei 2 Patienten, Chutorian und Rowland (1o) bei einem Kind mit Lowe-Syndrom und dessen Eltern orale Aminosäure-Belastungen durch. Sie (34, 1o) fanden immer nach Gaben von Ornithin eine deutliche Hyperaminoacidurie. Das Spektrum dieser Hyperaminoacidurie war jedoch bei den Autoren (1o, 34, 43) jeweils verschieden. Daraus zogen Chutorian und Rowland (1o) den Schluß, daß unkontrollierbare Faktoren eine bedeutende Rolle in der Antwort auf eine orale Aminosäure-Zufuhr spielen. Auf Grund ihrer eigenen Untersuchungen nehmen sie an, daß diese unregelmässige Beantwortung an eine renale Läsion und nicht an einen verringerten Stoffwechsel einer spezifischen Aminosäure denken lässt.

Aminosäure-Ausscheidung beim Lowe-Syndrom (aus der Literatur zusammengestellt nach Chutorian (1o) und Schwartz (42):

	Chutorian		Schwartz				
Aminosäuren	Normalwert	Patient	S_1	S_2	S_3	Vater	Mutter
Taurin	123	3 - 6	46	144	56	61	36
Asparaginsäure	7	o - 92	13	8,4	-	-	-
Threonin	3o	25 - 195	48	1oo	199	12	9,5
Serin	52	26 - 2o5	6o	87	233	16	12
Prolin	o,5	5 - 7o	1o	5,6	33	-	-
Glutaminsäure	3,2	-	11	16	18	3,8	2,6
Glycin	1o5	38 - 2oo	2o3	214	295	37	58
Alanin	22	17 - 225	4o	28	24	15	7,6
Valin	87	15 - 137	3,4	1o	31	2,4	-
Cystin	37	2 - 6o	11	3o	5,6	7,2	-
Methionin	12	1 - 15	-	21	2o	8,2	1,6
Isoleucin	1o	2 - 35	4	1o	9,4	3,8	1,1
Leucin	1o	5 - 59	2,7	2o	21	5,3	4,6
Tyrosin	23	11 - 1o3	12,7	32	81	24,5	2,5
Phenylalanin	12	5 - 66	7,4	15	25	9,6	1,3
Ornithin	2	21 - 39	1,3	2,8	12	1,4	o,9
Lysin	28	77 - 22o	29	92	327	17	19
Histidin	137	53 - 171	115	152	325	77	78
Arginin	4,o	o - 25	3,5	5,6	19	2,7	1,9

Die Werte sind angegeben in mg/24 Stunden. Chutorian's Werte stammen von 6 Urinkontrollen bei einem Patienten. S_1, S_2, S_3 sind die männlichen Propositi von Schwartz.

Aus dieser Zusammenstellung ist die Hyperaminoacidurie bei Kindern mit Lowe-Syndrom deutlich zu erkennen. In der von Schwartz und Mitarbeitern (43) untersuchten Familie, in der drei Knaben an einem atypischen Lowe-Syndrom erkrankt waren, liegt die Aminosäure-Ausscheidung im Urin bei Vater und Mutter innerhalb der Norm.

Aminosäure-Clearance bei einem Patienten mit Lowe-Syndrom.
Nach Schwartz und Mitarbeiter (42).

Aminosäuren	C_{AS} ($\mu g/min/m^2$)	% T_{AS} (%)
Taurin	159	8o,5
Threonin	515	94,o
Serin	322	87,9
Prolin	853	1oo,o
Glutaminsäure	451	96,2
Citrullin	36o	1oo,o
Glycin	557	75,9
Alanin	523	96,7
Valin	599	99,5
Methionin	144	-
Isoleucin	235	-
Leucin	4o2	99,o
Tyrosin	231	95,2
Phenylalanin	212	96,2
Ornithin	235	1oo,o
Lysin	735	97,8
Histidin	318	83,o

Inulin-Clearance 66,4 ml / min / 1,73 m^2
PAH-Clearance 364 ml / min / 1,73 m^2
Filtratfraktion 18 %

Offensichtlich liegt bei Patienten mit Lowe-Syndrom immer eine verminderte Inulin-Clearance vor (Brodehl und Bremer, unveröffentlichte Befunde).

Histologische Nieren-Befunde beim Lowe-Syndrom:

Die erste Nierenbiopsie bei einem Patienten mit Lowe-Syndrom wurde von Schoen und Young (4o) im Jahre 1959 durchgeführt, wobei normale Glomeruli, gelegentlich vielkernige Epithelzellen und unidentifizierbares kristallines Material in den Tubuli gefunden wurde. Sie beschrieben diese Befunde als unspezifisch. Die Ergebnisse der Elektronenmikroskopie waren ebenfalls von zweifelhafter Bedeutung: geschwollene Mitochondrien in den tubulären Zellen mit Bruch der Cristae mitochondrales.
Horansky und Mitarbeiter (25) untersuchten post mortem die Nieren eines an oculo-cerebro-renalem Syndrom erkrankten Patienten ebenfalls histologisch und fanden im Gegensatz zu Schoen und Young eine unvollkommen differenzierte Nierenrinde mit einer großen Zahl von Glomeruli. Im benachbarten Interstitium war eine Anhäufung von Rundzellen vorhanden, die mit einer erheblichen Erweiterung der Tubuli verknüpft war; diese stellten sich geradezu als Zysten dar und waren mit oxyphilen Massen angefüllt. Das Kanälchensystem der Rinde und des Marks erschien ganz unregelmäßig; proximale und distale Abschnitte der Henleschen Schleife waren nicht mit Sicherheit voneinander zu unterscheiden.
Habib und Mitarbeiter (22) untersuchten die Nieren bei einem 18 Monate alt gewordenen Kind. Makroskopisch ergab sich: Jede der beiden Nieren wog 4o g. Ihre Oberfläche war höckrig. Auf der Schnittfläche waren Rinde und Mark gut voneinander zu unterscheiden. Sie konnten keine morphologischen Veränderungen feststellen. Mikroskopisch sahen sie an den Glomerula: Ihre Zahl war normal, sie waren jedoch vergrössert. An der Baumannschen Kapsel konnten sie keine Veränderungen sehen. Die sie begrenzenden Epithelzellen waren bisweilen deutlicher sichtbar als normal, die allermeisten waren endotheliform. Die Wände der glomerulären Kapillaren waren nicht verdickt. Die Zahl der epithelialen und endothelialen Zellen war normal. Sie waren auch nicht hypertrophiert. In den Glomerula fanden sie eosinophiles Exsudat.
Der Tubulusapparat war durchweg stark dilatiert. Die Randepithelzellen waren beträchtlich abgeflacht und atrophisch. Der ganze Bürstensaum war verschwunden. Das Tubuluslumen war selten leer. Sie fanden sowohl eosinophile und homogene Zylinder als auch kleine granulierte hyaline Zylinder. Die aufsteigenden und absteigen-

den Teile der Henleschen Schleifen und die Sammelrohre waren insgesamt stark dilatiert und die meisten waren mit hyalinen und granulierten Zylindern ausgefüllt.
Das Interstitium war feinfaserig und enthielt ein ausgedehntes interstitielles Ödem und viele Lymphozyten. Sie konnten aber keine echte interstitielle Nephritis finden. Bei der Fettfärbung sahen sie keine lipoide Infiltration der tubulären Zellen. Bei der Schiff-Färbung waren die hyalinen Zylinder Schiff positiv.

Fallkasuistik:

Zur Demonstration des Krankheitsbildes oculo-cerebro-renales Syndrom sei noch ein aus der Literatur (3) entnommener Fall kasuistisch aufgeführt.
Familienanamnese: Die Eltern waren nicht blutsverwandt. Die Mutter und eine jüngere Schwester waren gesund. Der Vater und beide Großmütter litten an Kropf, eine Tante mütterlicherseits an einer kongenitalen Hüftgelenkluxation. Im Urin der Eltern und der Schwester konnten in 3 Untersuchungen weder Eiweiß noch Glukose noch eine Hyperaminoacidurie nachgewiesen werden.
Eigenanamnese: Es handelte sich um das erste von 2 Kindern. Die Schwangerschaft und die Geburt waren normal. Das Geburtsgewicht betrug 3o2o g, die Länge war 52 cm. Schon bei der Geburt wurde der kleine Kopf festgestellt. In der Folge fiel die Bewegungsarmut des Kopfes auf. Das Kind lächelte mit 6 - 7 Wochen, hob den Kopf mit 4 - 5 Monaten und konnte mit 2 Jahren sitzen. Es wurde 3 Monate gestillt, dann wurde es mit angesäuerter Kuhmilch ernährt. Es traten keine Ernährungsschwierigkeiten auf, trotzdem war die Gewichtszunahme ungenügend. Mit 3 Monaten wurde eine beidseitige Cataract festgestellt. Mehrere Bulbusdruckmessungen, einmal in Narkose, ergaben normale Werte, Spaltlampenuntersuchungen konnten keine Einlagerungen in den brechenden Medien zeigen. Im Alter von 2 Jahren wurde es zur weiteren Klärung, nachdem der Hausarzt die Diagnose oculo-cerebro-renales Syndrom gestellt hatte, stationär eingewiesen.
Hospitalisation von 2 Monaten. Befunde: Es handelte sich um einen dystrophen, febrilen, blonden Knaben. Es bestand eine Mikrocephalie (Kopfumfang 47 cm) und eine Dyskranie. Das Kind rea-

gierte nicht auf Anruf und setzt sich nicht auf. Es wurde ein Längenalter von 8o cm entsprechend 16 Monaten, ein Gewichtsalter mit 8,8 kg entsprechend 8 1/2 Monaten und ein Knochenalter von 16 Monaten gefunden.
Augenbefund: Man fand einen Zustand nach Cataractoperation mit Irisprolaps, links eine sichtbare Cataract. Es lagen keine Rachitiszeichen vor. Es bestand eine ausgeprägte Scrotumhypoplasie. Weiter fand man eine ausgeprägte seitengleiche Muskelhypotonie. Die Sehnenreflexe waren nicht auslösbar. Der Mundschleimhautabstrich zeigte ein chromatinnegatives (männliches) Kerngeschlecht.
EEG-Befund: Es lag eine diffuse schnelle Dysrhythmie vor, welche sich zum Teil zu paroxysmalen epilepsieverdächtigen Formen steigerte. Im Schlaf-EEG erschienen in den nur kurzfristigen Schlafstrecken epilepsieverdächtige Potentiale. Röntgenuntersuchungen: Schädel: Man fand eine Dyskranie und stark vermehrte Impressiones digitatae. Hand: Die Abschlußplatten der Ulnaepiphysen waren schlecht begrenzt (rachitischer Grenzbefund). Knie: Hier fand man eine diffuse Osteoporose, mehrere horizontale kalkdichte Linien, keine rachitischen Veränderungen. Becken und Wirbelsäule: Auch hier sah man eine diffuse Osteoporose. Sonst konnten keine anderen pathologischen Befunde erhoben werden.
Blutuntersuchungen: Man fand eine normale Konzentration der Aminosäuren.
Urinuntersuchungen: Proteinurie von Spur bis ++, an Intensität wechselnd. Zeitweise eine Glukosurie. Wiederholt durchgeführte Untersuchungen zeigten eine konstante generalisierte Hyperaminoacidurie.

Verlauf: Wie auch zu Hause zeigte das Kind während der stationären Behandlung mehrere nicht infektiös bedingte Fieberzacken bis zu 38° C. Das Gewicht schwankte zwischen 8,7 und 9,45 kg. Nach zweimonatigem Klinikaufenthalt wurde das Kind in unverändertem Allgemeinzustand nach Hause entlassen.

D i f f e r e n t i a l d i a g n o s e des Lowe-Syndroms:

1. Marinesco-Sjögren-Syndrom:
   Darunter versteht man ein Krankheitsbild, bei dem folgende Symptome zusammen auftreten: spinocerebellare Ataxie, Oligo-

phrenie verschiedenen Grades, Cataract, die in der Kindheit auftritt und zu einer Erblindung führt, multiple kleine Skelettanormalitäten. Alle Patienten sind zu klein. Eine Konsanguinität der Eltern wird häufig gefunden. Es bestehen keine tubulären Symptome.

2. Sjögren-Syndrom:
Hier findet man folgende Symptome: Kombination von Cataracta congenita mit Oligophrenie. Die Vererbung ist wahrscheinlich autosomal-rezessiv. Es bestehen keine tubulären Symptome.

3. Sjögren-Larsson-Syndrom:
Es handelt sich um eine erbliche Form der Oligophrenie (aller Grade) in Kombination mit spastischer Diplegie, kongenitaler Ichthyosis und Makuladegeneration.

4. De Toni-Debré-Fanconi-Syndrom:
Es ist charakterisiert durch eine Vitamin D-resistente, hypophosphatämische Rachitis, durch eine hyperchlorämische Acidose mit alkalischem Urin, durch eine vermehrte renale Phosphatausscheidung, durch eine renale Glykosurie und durch eine Hyperaminoacidurie. Die geistige Entwicklung ist normal.

5. Galaktosämie:
Hier findet man: Dystrophie, Hepatosplenomegalie, Hypoglykämie, Galaktosurie, Albuminurie. In allen Fällen mit verspätetem Behandlungsbeginn fand man eine kongenitale Cataract.

6. Koproporphyrinämie - Katarakt:
Berger und Mitarbeiter (5) fanden eine Familie mit hereditärer Koproporphyrie. Ein 8-jähriger Knabe aus konsanguiner Ehe wies eine schwere Rachitis mit Hyperaminoacidurie und Ariboflavinose sowie eine stark erhöhte Ausscheidung von Koproporphyrin III im Urin und in den Faeces auf. Daneben war das Krankheitsbild durch eine doppelseitige Katarakt (flockige Kerntrübung sowie zarte Zonulatrübungen in verschiedenen Schichten) gekennzeichnet.

7. Homocystinurie:
Bei diesem Krankheitsbild findet man folgende Symptome: Geistiger Entwicklungsrückstand, blondes Haar, eine auffallende Wangenröte, cardiovasculäre Veränderungen, spastische Zeichen an den Beinen. An Augensymptomen sieht man bei Pa-

tienten, die älter als 2 Jahre alt sind, eine Linsendislokation, eine kongenitale Katarakt, eine Opticusatrophie (bei 3o %), selten eine Retinacyste und eine Aniridie. Im Urin besteht eine isolierte massive Ausscheidung von Homocystin.

8. Oxycephalie:
Häufig beobachtet man eine Oxycephalie kombiniert mit kongenitaler Katarakt. Es handelt sich meist um eine Zonularkatarakt.

9. Hand- und Fuß-Anomalien:
Relativ häufig ist eine Kombination von angeborener Katarakt mit Polydaktylie bzw. Syndaktylie beobachtet worden.

1o. Chondrodystrophia fetalis calcificans:
Hier findet man eine Kardiopathie und eine Dysplasia epiphysialis punctata. In 5o % der Fälle tritt eine Katarakt auf, und zwar entweder als Totalstar oder als Kernstar. Mädchen scheinen häufiger befallen zu sein als Knaben (4 : 3). Bei Fällen mit einer Katarakt sogar im Verhältnis 4 : 1.

11. Mandibulo-faciale Dysmorphien:
Bei den Dysmorphien vom Typus Hallermann-Streiff und Ullrich-Fremerey-Dohna gehören die Cataracta congenita als Begleitsymptom eines Mikrophthalmus zum Krankheitsbild.

12. Ein von De Barsy und Mitarbeiter (4) beschriebenes Krankheitsbild, das folgende Symptome aufweist: Cutis laxa mit degenerativen Veränderungen der elastischen Fasern der Haut. Die Cornea ist in ähnlicher Weise befallen. Weiter bestehen ein geistiger Entwicklungsrückstand, Kleinwuchs, multiple konnatale Anomalien und neurologische Symptome.

13. Ein von Pinsky und Mitarbeitern (37) beschriebenes oculo-cerebrales Syndrom. Hier findet man Microphthalmus, Schwachsinn, Hornhauttrübungen und eine spastische Lähmung.

14. Pseudohypoparathyreoidismus (Albright-Syndrom):
Als Symptome werden gefunden: tetanische, in ihrer Stärke schwankende Erscheinungen, eine Katarakt (meist Kernstar), eine trockene und schuppende Haut, brüchige Nägel, schütteres Haar mit Neigung zu Alopezie und Schmelzdefekte der Zähne. Brachymetakarpie. An Habitusveränderungen fallen ein

Vollmondgesicht, Minderwuchs, Brachyphalangie und Debilität auf. Allgemeine Symptome wie Photophobie, Schlaflosigkeit, Muskelschwäche und Obstipation treten hinzu.

15. Cystinose (Morbus Abderhalden-Lignac-Kaufmann):
Dieses Stoffwechselleiden ist durch eine Ablagerung von Cystinkristallen im Retikuloendothel der Milz, der Leber, der Lymphknoten, des Knochenmarks, in den Tonsillen und dem Thymus gekennzeichnet. Weiter finden sich Cystinkristalle in der Ader-Horn- und Bindehaut des Auges. Im Gefolge dieser Cystinablagerungen entwickelt sich eine schwere Nephropathie, die zunächst den tubulären, später den glomerulären Anteil der Nieren erfaßt. Infolgedessen kommt es zu einer Hyperaminoacidurie universeller Natur mit Bevorzugung von Prolin, Valin, Leucin (Cystin ist nur mässig vermehrt), zu einer leichten Glykosurie und Proteinurie, zu einer Polyurie, einer renalen hyperchlorämischen Acidose, einer Photophobie und einer renalen Rachitis mit Minderwuchs. Werden die glomerulären Abschnitte des Nephrons erfasst, so kommt eine Hyperazotämie sowie eine Blutdrucksteigerung hinzu.

M e t h o d e n der Aminosäuren-Chromatographie

Die Auftrennung der Aminosäuren und deren quantitative Bestimmung erfolgte säulenchromatographisch mit Hilfe von Ionenaustauschern nach dem Prinzip von Spackman, Stein und Moore. Gearbeitet wurde mit der von der Firma Bender und Hobein, München, hergestellten Apparatur in Anlehnung an die von Hannig (23) beschriebene Methodik.

Hier seien nur die von mir gemachten wesentlichen Abweichungen erwähnt: die Säulenfüllungen bestanden für die sauren und neutralen Aminosäuren aus dem Kationenaustauscher Amberlite IR 12o, 35 - 45 µ, die kurze Säule für die Trennung der basischen Aminosäuren war mit Amberlite IR 12o, 28 - 35 u gefüllt. Als Puffer zur Trennung der basischen Aminosäuren wurde Citratpuffer, pH 4,26 verwendet; die Säulentemperatur betrug bis zum Erscheinen des Histidin-Peaks 3o° C, dann wurde auf 7o° C umgeschaltet, damit Arginin als letzte Aminosäure die Säule schneller passierte.

Die Pufferlösungen waren wie folgt zusammengesetzt:

Puffer pH 2,2:	21o g Zitronensäure-Monohydrat + 42 g NaOH 97 %ig + 8o ml HCl 32 %ig + 5 l H_2O
Puffer I, pH 3,25:	21o g Zitronensäure-Monohydrat + 83 g NaOH 97 %ig + 135 ml HCl 32 %ig + 1o l H_2O. Vor Gebrauch o,5 ml Thiodiglykol auf 1oo ml Puffer.
Puffer II, pH 5,1:	1o5 g Zitronensäure-Monohydrat + 47 g NaOH 97 %ig + 2o ml Eisessig + 136 g Na-Acetat x 3 H_2O + 1o l H_2O. Vor Gebrauch o,5 ml Thiodiglykol + o,5 ml Brij auf 1oo ml Puffer.
Puffer III, pH 4,26:	266 g Zitronensäure-Monohydrat + 156 g NaOH 97 %ig + 153,5 ml HCl 32 %ig + 1o l H_2O.

Ammoniakentfernung:

Bei der Analyse der basischen Aminosäuren musste Ammoniak aus dem Urin entfernt werden. Bei der Ammoniakentfernung wurde wie folgt vorgegangen: Der Urin wurde mit NaOH auf pH 11 - 12 eingestellt und im Exsikkator etwa 12 Stunden über konzentrierte H_2SO_4 evakuiert. Nach Einengen zur Trockne im Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in 2 ml pH 2,2-Puffer gelöst. Zur Analyse wurde ein Aliquot dieser Lösung auf die Säule aufgetragen.

Enteiweißung:

Vor der säulenchromatographischen Analyse musste Plasma oder eiweißhaltiger Urin enteiweißt werden. Zur Enteiweißung wurde ein Volumen Urin oder Plasma und ein Volumen 2o %ige Trichloressigsäure gemischt und anschließend 15 Minuten bei 3ooo U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde abgehebert. Die Trichloressigsäure wurde aus dem Überstand durch Ätherextraktion entfernt. Dazu wurde in einem Schüttelgefäß mit drei oder mehr Volumina Äther 2o Minuten lang geschüttelt. Die Ätherphase wurde verworfen und der Vorgang nochmals wiederholt. Die enteiweißte Flüßigkeit wurde im Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt und der Rückstand in pH 2,2 Puffer gelöst. Ein Aliquot wurde zur Analyse

auf die Säule gegeben.

Säurehydrolyse:

Zur Bestimmung der gebundenen Aminosäuren musste der Urin hydrolysiert werden. 5 ml Urin wurden in einem Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde in der gleichen Menge 6 n HCl gelöst, in eine Glasampulle gefüllt, diese zugeschmolzen und 22 Stunden bei 105° C hydrolysiert. Anschliessend wurde das Hydrolysat im Rotationsverdampfer vollkommen eingeengt. Der Rest wurde in 2 ml pH 2,2-Puffer aufgenommen, zentrifugiert und ein Aliquot auf die Säule gegeben.

Berechnung:

Zur Berechnung der Aminosäuremenge wurden die Absorptionskurven der einzelnen Aminosäuren und säulenchromatographischen Trennung und automatischen Registrierung der angefärbten Substanzen planimetrisch ausgewertet und auf einen Testlauf bezogen.

Kasuistik und Befunde:

1. Thomas B.
Klinische Daten:
Der Vater des Kindes war bei dessen Geburt 29 Jahre, die Mutter 25 Jahre alt. Beide sind Deutsche, gesund, es besteht keine Konsanguinität.

Anamnese des Propositus:
Die Schwangerschaft war ohne Besonderheiten. Das Kind kam in I. unvollkommener Fußlage zur Welt. Es wurde eine Armlösung und eine Entwicklung nach Veit-Smellie gemacht. Bei der Geburt war das Kind blau-asphyktisch, sein Gewicht betrug 2600 g, seine Länge war 48 cm, sein Kopfumfang 32,5 cm. Der Sabin-Feldmann-Test war negativ.
Bei der Aufnahme am 3. Lebenstage bestand ein Sklerödem am ganzen Körper und ein starker Icterus neonatorum, wahrscheinlich wegen einer AO-Inkompatibilität. Es wurden 2 Austauschtransfusionen gemacht. Am 7. Tag trat eine Acidose mit stark erhöhter Atemfrequenz auf. Die Ödeme wurden ausgeschwemmt. Vom 8. Tag an wurde eine Eiweiß-Ausscheidung im Urin bemerkt. Zeitweise war die Glukose-Ausscheidung ebenfalls positiv. Außerdem bestand ein

erhöhter Flüßigkeitsbedarf, der nur durch Infusionen gedeckt werden konnte. Wegen der Acidose wurde ständig Natriumbicarbonat infundiert. Am 34. Tage erreichte die Blutsenkung einen Wert von 11o/15o. Die BSG normalisierte sich innerhalb der nächsten Wochen ohne antibiotische Therapie. Das periphere Blutbild war unauffällig. Unter Muttermilch gedieh das Kind gut.

R ö n t g e n b e f u n d e :

(ausgeführt von Dr. Fendel, Universitäts-Kinderklinik Tübingen)
Schädel mit 1 Monat:
Es bestehen relativ weite Nähte, keine Dysplasie.
i.v.-Pyelogramm mit 1 Jahr:
Beide Nieren sind normal groß. Die Kelche und Becken sind zart gezeichnet. Die Ureteren sind fast in ihrem gesamten Verlauf sichtbar. Die Blase ist glatt begrenzt.
Röntgenbefunde mit 1 Jahr und 1 Monat:
Man findet einen angedeuteten turricephalen Schädel mit dem Bild eines Leistenschädels. Die Extremitätenknochen zeigen eine starke Osteoporose, kombiniert mit einer ausgeprägten Rachitis. Die Femurkopfkerne fehlen noch ganz.

I s o t o p e n n e p h r o g r a m m :

(ausgeführt von Doz. Dr. U. Feine, Med.-Strahlen-Institut, Universität Tübingen, Direktor Prof. Dr. R. Bauer)
Mit 2 Monaten (bei einem Gewicht von 317o g, nüchtern, mit Wasserstoß und o,8 µ C ^{125}Jod-Hippuran).
Linke und rechte Niere: Erniedrigte Initialphase, stark abgeflachte Funktionsphase mit bogenförmigem Verlauf und verspätetem Maximum, entsprechend träge Abflußphase.
Mit 5 Monaten (bei einem Gewicht von 53oo g, nüchtern, mit Wasserstoß und 1,o6 µ C ^{125}Jod-Hippuran).
Die linke Niere zeigt einen ganz guten Funktionsanstieg mit zeitgerechtem Maximum und guter Abflußphase. Das Maximum ist jedoch weiterhin erniedrigt. Rechts findet man ein etwa zeitgerechtes Maximum bei etwas flacherer Anstiegsphase.

A u g e n b e f u n d mit 1 Jahr (Narkoseuntersuchung)

(untersuchender Arzt Dr. P. Atzler, Universitäts-Augenklinik Tübingen, Direktor Prof. Dr. H. Harms)

Der Hornhautdurchmesser beträgt beiderseits horizontal und vertikal 11,5 cm. Die Cornea ist klar, spiegelnd glatt. Die Vorderkammer ist mitteltief, an der Iris findet man eine diffuse Stroma-Atrophie. Die Pupillen sind trotz medikamentöser Erweiterung nur mittelweit rund. Am linken Auge sieht man hintere Synechien. Die Linse ist beiderseits diffus milchig. Man sieht milchige, zum Teil wolkig-streifige Trübungen, die direkt hinter der klaren vorderen Linsenkapsel beginnen. Der Linsenkern ist nicht zu beurteilen. Im regredienten Licht ist nur andeutungsweise im Bereich der Linsenperipherie ein schmutzig rötlicher Reflex zu erhalten.

Tension: Re: 5,5 g Gewicht ZA 3,o - 24 mm Hg
li: 5,5 g Gewicht ZA 2,5 - 27 mm Hg

re: 7,5 g Gewicht ZA 5,5 - 24 mm Hg
li: 7,5 g Gewicht ZA 4,5 - 28 mm Hg

S t a t i s c h e E n t w i c k l u n g des Kindes:
Im Alter von 5 Monaten hob das Kind nur mit Mühe den Kopf aus Bauchlage. Mit 1 Jahr sah man typische Zeichen einer Rachitis. Das Kind war gut gepflegt, es griff nicht und konnte nicht sitzen. Der Hoden war descendiert, die Muskulatur stark hypoton. Die Arme und Beine hatten elefantiasisähnliche Formen. Es bestand keine Craniotabes, dagegen war ein Rosenkranz tastbar. Es reagierte auf die Umgebung, sah aber schlecht und hob den Kopf im Liegen. Die Reflexe waren nicht auslösbar. Chvostek war negativ, Babinski fraglich positiv.
Zahnstatus mit 1 Jahr: $\frac{(4)\quad 2\ 1\ 1(2)\ (4)}{1\ 1}$

E E G - B e f u n d :
(Schlaf-EEG unter Protactyl (3 mg/kg): δ-Tätigkeit mittlerer Amplitude, seitengleich, keine Krampfpotentiale (es konnten keine sicheren pathologischen Befunde erhoben werden).

Elektrolyte im Blut:

Lebenstage	9	13	25	35	46	5Mo	1 Jahr	1J4M
Cl (mÄq/l)	114	1o9	1o2	11o	1o9	115	1o3	113
Na (mÄq/l)	15o	139	139	133	138	137	13o	13o
K (mÄq/l)	4,8	5,1	3,9	4,1	4,7	5,3	4,8	3,9
Ca (mg %)	11,o	11,1	1o,7	9,8	1o,o	1o,5	9,4	9,7
P (mg %)	2,6	3,3	3,9	3,7	3,2	3,3	2,8	7,3
Harnstoff-N (mg %)	-	11,5	-	6,o	-	-	5,o	-
Gesamt-Eiweiß (mg %)	-	5,9	-	5,5	5,4	6,4	6,4	-
Osmolarität (mOsm/l)	-	-	292	293	-	-	-	-

Weitere Laborwerte mit 1 Jahr:

Gesamt-Cholesterin	197 mg %
Alkalische Phosphatase	12,5 Bessie-Lowry-Einheiten
Gesamt-Eiweiß	6,4 mg %, davon entfallen auf
Albumin	56 %
α_1-Globulin	6 %
α_2-Globulin	13 %
ß- Globulin	15 %
γ- Globulin	1o %

Säurebelastungen:

Mit 1 Jahr, Gewicht 82oo g:
Säurebelastung: 2 g NH_4Cl/die

Tag	0	1	2	3
pH	7,31	7,28	7,31	7,28
pCO_2 (Torr)	46	46,2	31,2	38,5
Bas-Exc (mVal/l)	-3,o	-5,2	-9,5	-8,1
Puffer-Base (mVal/l)	42,4	42,7	38,9	38,8
Stand-Bicarb (mVal/l)	21,5	2o,o	17,o	17,8

Mit 1 Jahr und 4 Monaten, Gewicht 84oo g:
Säurebelastung: 2 g NH_4Cl/die

	morgen	abend	morgen	abend	morgen	abend
Tag	0		1		2	
pH	7,38	7,34	7,38	7,43	7,34	7,32
pCO_2 (Torr)	58,5	41,o	45,o	4o,o	46,o	52,o
Bas-Exc (mVal/l)	+5,5	-3,8	+o,8	+2,1	-1,5	-1,8
Puffer-Base (mVal/l)	57,2	45,5	5o,1	52,o	46,o	56,o

	morgen	abend	morgen	abend	morgen	abend
Tag		0		1		2
Stand-Bicarb (mVal/l)	28,5	21,2	24,5	25,6	22,7	22,6
Ammoniak (mÄq/die)	o,324					
Urinmenge (cm^3/24 Std)	29o					
Na (mÄq/die)	3o,9					
K (mÄq/die)	15,6					
Cl (mÄq/die)	19,5					
Ca (mg/die)	9,27					
P (mg/die)	29o					

Am 1. und 2. Tag hat das Kind fast alles NH_4Cl erbrochen.

U r i n b e f u n d e :

Lebenstage	3	1o	23	34	53	5Mo	12Mo	16Mo
Urinmenge (cm^3/24 Std)		44o	5oo	46o	34o	22o	44o	29o
Cl (mÄq/die)		15,9	8,75	6,77	5,o	7,45	-	19,5
Na (mÄq/die)		14,9	16,5	16,8	4,43	7,26	24,4	3o,9
K (mÄq/die)		4,o6	5,77	7,55	7,15	1o,5	15,3	15,6
Ca (mg/die)		-	7,5	-	18,7	22,6	32,1	9,27
P (mg/die)		35,2	-	-	88,5	13o	264	29o
Osmolarität (mOsm/l)		153	-	26o	153	-	434	5o3
Eiweiß	+	-	-	-	-	+++	-	++
Zucker	+							
Urobilinogen	-					-/+		-/+
pH	6		5,8			6		8
$FeCl_3$	-							-
Sulkowitsch	-							
Sediment	oB					oB		oB

C l e a r a n c e - B e f u n d e :

(ausgeführt durch Doz. Dr. med. Brodehl, Universitäts-Kinderklinik Bonn, Direktor Prof. Dr. med. H. Hungerland)

Inulin-Clearance	C_{In}	=	66 ml/min/1,73 m^2
PAH-Clearance	C_{PAH}	=	199 ml/min/1,73 m^2
Filtratfraktion	FF	=	34,7 %
Endogene PO_4-Clearance	C_p	=	18,6 ml/min/1,73 m^2
Prozentuale tubuläre PO_4-Rückresorption	TRP	=	71,6 %

Werte der Aminosäure-Clearance:

	C_{AS} (ml/min/1,73 m^2)	% T_{AS} (%)
Threonin	1o,4	82,3
Serin	7,1	89,3
Prolin	o,o	1oo,o
Alanin	1,9	97,2
Glycin	21,3	67,7
Valin	o,2	99,6
Cystin	9,9	85,o
Methionin	o,o	o,o
Isoleucin	o,4	99,5
Tyrosin	5,1	92,2
Phenylalanin	2,3	96,6
Ornithin	2,5	96,2
Lysin	12,9	8o,5
Histidin	18,3	72,2
Arginin	o,o2	99,97

Stark vermehrt waren außerdem Citrullin und 1-Methyl-Histidin ausgeschieden worden. Beide Aminosäuren konnten nicht quantitativ ausgewertet werden.

E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

(Aminosäure-Ausscheidung im Urin)
24-Stunden-Sammelurin vom

	7.6.66		18.6.66	
	nicht hydrolysiert	hydrolysiert	nicht hydrolysiert	hydrolysiert
	(µMol/mg Kreatinin)		(µMol/mg Kreatinin)	
Aminosäuren:				
Taurin	o,574	o,4o7	1,93	2,58
Hydroxyprolin	-	1,84	-	4,65
Asparaginsäure	o,216	8,775	o,o49	13,21
Threonin	5,72	6,41	18,9	21,1o
Serin	-	12,3	-	22,2o
Glutaminsäure	1,31	32,7	o,757	58,2o
Prolin	1o,31	9,63	47,2	51,9o
Glycin	36,6o	4o,7	28,4	32,8o

	nicht hydrolysiert (µMol/mg Kreatinin)	hydrolysiert	nicht hydrolysiert (µMol/mg Kreatinin)	hydrolysiert
Aminosäuren				
Alanin	22,41	24,6	27,1	26,1o
Cystin	1,o92	o,979	2,47	1,21
Valin	o,79	o,935	9,15	9,o2
Methionin	-	o,343	o,517	o,495
Isoleucin	o,o87	o,634	o,768	o,821
Leucin	o,615	o,984	2,11o	2,82
Tyrosin	1,56	o,678	9,7o	7,75
Phenylalanin	o,656	o,834	2,69	3,22
ß-AB	o,359	o,47o	o,271	o,7o4
Ornithin	o,643	1,6o	o,985	4,7o
Lysin	7,32	8,32	16,8o	15,35
1-Methyl-Histidin	-	-	-	-
Histidin	6,45	5,87o	7,6o	14,1o
3-Methyl-Histidin	-	-	-	-
Arginin	1,11o	1,11o	o,7o4	3,43

E p i k r i s e

Der Knabe weist das Vollbild des klassischen Lowe-Syndroms auf. Statomatorische Retardierung, Cataracta congenita, proximale tubuläre Dysfunktion mit Hyperaminoacidurie infolge ungenügender tubulärer Reabsorption der Aminosäuren. Vermindert ist ebenfalls die tubuläre Reabsorption von Phosphat, was die wahrscheinliche Ursache der in diesem Fall zu beobachtenden Rachitisneigung ist. Die Inulin- und PAH-Clearance war deutlich herabgesetzt. Es bestandeine intermittierende Proteinurie. Die tiefen Sehnenreflexe waren - wie es beim klassischen Lowe-Syndrom typisch ist - schwer oder nicht auszulösen. Eine wesentliche renale Acidose bestand in diesem Fall nicht. Die Elektrolytkonzentrationen lagen immer im Bereich der Norm, so daß für die immer wieder gefundenen Fieberschübe ein Wasserverlust nicht in Frage kommt. Die vermehrte Aminosäure-Ausscheidung im Urin entspricht in ihrem Typ derjenigen, die bei sekundären Schäden des proximalen Tubulus gesehen wird.

2. Martin L.

Klinische Daten:
Die Eltern des Kindes sind gesund. Der Vater ist zum 2. Mal verheiratet. Aus 1. Ehe stammen 2 gesunde Kinder. Das 1. Kind der 2. Ehe ist ein 9 1/2 jähriges Mädchen, das cerebral geschädigt ist, und eine schwere Geburt hatte. Bei der Geburt hatte es hohe Toxoplasmose-Titer. Als erstes fiel bei diesem Kind ein Nystagmus auf. Das 2. Kind aus dieser Ehe ist ein heute 7 1/2 jähriges Mädchen, das ebenfalls cerebral geschädigt ist, einen hohen Toxoplasmose-Titer bei der Geburt hatte und Augensymptome aufwies.
Das Geburtsgewicht dieses Mädchens betrug 3600 g, die Länge war 51 cm, der Kopfumfang 34 cm. Bis zum 5. Lebensmonat entwickelte es sich normal, dann traten erstmals tonisch-klonische Krämpfe auf, die bis zum 9. Lebensmonat häufig waren, dann etwa alle 2 - 3 Monate auftraten. Mit 2 1/2 Jahren saß das Kind. Mit 3 1/2 Jahren stand es noch nicht. In diesem Alter kam es in die Wiener Universitäts-Kinderklinik. Dort wurde eine Encephalopathie im Sinne einer Toxoplasmose diagnostiziert.

A n a m n e s e d e s P r o p o s i t u s :
Der Schwangerschaftsverlauf war normal. Bei der Geburt war die Mutter 43 Jahre alt. Die Geburt war normal. Das Geburtsgewicht betrug 3600 g, die Länge war 51 cm, der Kopfumfang 35 cm. Das Kind machte zunächst einen völlig normalen Eindruck. Zwischen dem 3. und 12. Lebenstag trat ein ziemlich schwerer Ikterus neonatorum auf. Das Kind nahm in den ersten 5 Wochen normal zu und trank befriedigend. Nach Angaben des Vaters reagierte das Kind zunächst normal und verhielt sich unauffällig. Es strampelte normal und lag gern auf dem Bauch. Nach wenigen Wochen fiel jedoch ein leichter Nystagmus auf, der sich im Alter von 1 1/2 Monaten verstärkte. Es fixierte nicht mehr richtig und reagierte nicht mehr auf Geräusche.

B e f u n d i m A l t e r v o n 3 M o n a t e n :

Kräftiger großer Junge in gutem Allgemeinzustand und Ernährungszustand, lange blonde weiche Haare, die Reaktionen waren nicht altersgemäß. Es hob den Kopf in Bauchlage kaum und ließ Kopf und Beine beim Aufheben in Bauchlage herunterhängen. Es reagierte

nicht auf Licht. Der Kopfumfang war 43 cm, die Fontanellen 1 1/2 x 1 1/2 QF. Es bestand keine Craniotabes. An den Augen fiel ein angedeuteter Epicanthus, ein starker Nystagmus, ein Buphthalmus beiderseits und gerötete Conjunktiven auf. Am linken Auge war eine leichte Hornhaut-Trübung festzustellen.

N e u r o l o g i s c h e r B e f u n d mit 3 Monaten:

Seitengleiche mittelweite Pupillen ohne sichere Reaktion auf Licht. Seitengleiche Facialis-Innervation. Sichere Reaktion auf Geräusche. Im Bereich der kaudalen Hirnnervengruppe finden sich keine nachweisbaren Ausfälle. Die Eigenreflexe der Extremitäten sind seitengleich schwach auslösbar, die Bauchhautreflexe sind nicht sicher zu erhalten, Babinski und Chaddog sind beiderseits positiv. Sonst bestehen keine Pyramidenzeichen und auch keine Kloni.

S e n s i b i l i t ä t :

Das Kind reagiert prompt auf Schmerzreiz.

K o o r d i n a t i o n :

Nicht beurteilbar, das Kind greift nicht, greift auch nicht in die Hand gegebene Gegenstände. Die Muskulatur ist hyperton. Es bestehen Beugekontrakturen an Ellenbogen und Kniegelenken beiderseits. Sämtliche 4 Gelenke werden semiflektiert gehalten. Es liegt eine starke Bewegungsarmut vor.

P s y c h i s c h :

Nur flüchtige Reaktion auf Geräuschreize, sonst keine Zuwendung.

E E G - B e f u n d (i m A l t e r v o n 4 M o n a t e n)

(Wachableitung ohne Prämedikation)
Grundtätigkeit irregulärer Zwischenwellen von 4 - 7/sec und 1o - 75 Microvolt Höhe. Wiederholtes Auftreten intermittierender hoher Zwischenwellenausbrüche paroxysmal bilateral. Krampfpotentiale sind nicht nachweisbar, ebenso keine Seitendifferenzen.

R ö n t g e n o l o g i s c h e r B e f u n d mit 3 Monaten:

(ausgeführt von Dr. Fendel, Universitäts-Kinderklinik Tübingen)
Die Schädelkalotte ist relativ gross, zeigt aber keine Erweiterung der Nähte. Abgesehen von einer etwas kleinen Sella turcica sind keine Besonderheiten im Bereich der Schädelbasis zu sehen.

Lebensalter 3/12
Knochenalter (Handwurzel) 6,7/12
Gewichtsalter 7,9/12 (Gewicht 6,53 kg)
Längenalter 2,6/12 (Länge 59 cm)
Im Bereich des Handskelettes sind keine formalen Besonderheiten zu sehen. Die Hüfte ist normal.

I s o t o p e n - N e p h r o g r a m m :
mit 6 Monaten, Gewicht 73oo g, Injektion o,73 μC^{125} Jod-Hippuran. (ausgeführt von Doz. Dr. U. Feine, Med.-Strahlen-Institut, Universität Tübingen, Direktor Prof. Dr. R. Bauer).
Das Isotopennephrogramm ist normal.

L a b o r w e r t e :

Immunelektrophorese: Normalbefund
Liquorbefund: 2/3 Zellen
Gesamteiweiß: 36 mg %
Albumin: 27 mg %
Globulin: 9 mg %
Die Aktivität der Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase der Erythrozyten war normal.
Chromosomenuntersuchungen zeigten einen normalen Karyotyp.

B l u t w e r t e im Alter von 3 Monaten:

BSG: 5/1o
Hb : 11,9 g %
Ery: 4,6 Mill
MCH: 28,6 x $1o^{-12}$ g Hb
Na : 133 mVal/l
K : 4,1 mVal/l
Cl : 1o6 mVal/l
Ca : 9,8 mg %
P : 6,3 mg %
Alkal. Phosph.: 4,7 B.E.
SGOT: 15 I.E.
SGPT: 11 I.E.
Harnstoff-N: 1o mg %
Mantoux: 1:1oo negativ
Gesamt-Eiweiß: 4,7 g %
Bilirubin: 1,1 mg %

Leukozyten: 9100 mit normalem Differential-Blutbild.
Nüchternblutzucker: 87 mg %

S ä u r e - B a s e - S t a t u s mit 3 Monaten:

pH	7,36
pCO_2	38,2 Torr
Bas-Exc.	-3,3 mVal/l
Puffer-Base	42,9 mVal/l
Stand-Bicarb.	21,2 mVal/l

S ä u r e b e l a s t u n g mit 1 g NH_4Cl:

Unter Belastung fanden sich keine Veränderungen.

E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n :

Ausscheidung der Aminosäuren im Urin.
24-Stunden-Sammelurin vom:

	30.10.65		25.1.66	
	nicht hydrolysiert	hydrolysiert	nicht hydrolysiert	hydrolysiert
	(µMol/mg Kreatinin)		(µMol/mg Kreatinin)	
Aminosäuren:				
Taurin	0,0515	0,287	0,283	0,319
Hydroxyprolin	-	-	-	-
Asparaginsäure	-	4,46	0,172	2,820
Threonin	-	3,13	-	2,010
Serin	-	4,30	-	2,195
Glutaminsäure	-	7,33	0,076	5,575
Prolin	0,398	7,95	0,357	3,320
Glycin	6,90	11,57	3,380	8,420
Alanin	2,96	4,14	1,272	2,710
Cystin	0,317	0,317	0,1055	0,290
Valin	0,391	0,923	0,107	0,492
Methionin	-	0,109	0,105	0,193
Isoleucin	0,364	0,348	0,1145	0,267
Leucin	0,705	0,770	0,301	0,468
Tyrosin	1,071	0,699	0,669	0,974
Phenylalanin	0,328	0,612	0,270	0,596
ß-AB	0,0149	0,016	0,1159	0,103
Ornithin	-	0,1445	0,159	0,247

	nicht hydrolysiert	hydrolysiert	nicht hydrolysiert	hydrolysiert
Aminosäuren:				
Lysin	o,266	o,395	o,516	2,17o
1-Methyl-Histidin	-	-	-	-
Histidin	o,334	2,o18	1,465	1,42
3-Methyl-Histidin	-	-	-	-
Arginin	o,1o4	o,7o1	o,396	1,92o

A m i n o s ä u r e k o n z e n t r a t i o n im P l a s m a

(µMol/1ml)

Aminosäuren:	
Taurin	o,o194
Hydroxyprolin	-
Asparaginsäure	o,o122
Threonin	o,o476
Serin	-
Glutaminsäure	o,o4o2
Prolin	-
Glycin	o,o554
Alanin	o,o673
Cystin	o,oo933
Valin	o,o673
Methionin	o,o1375
Isoleucin	o,o257
Leucin	o,o321
Tyrosin	o,o74
Phenylalanin	o,o331
ß-AB	-
Ornithin	o,o217
Lysin	o,o517
1-Methyl-Histidin	-
Histidin	o,1385
3-Methyl-Histidin	-
Arginin	o,o1145

Aminosäure-Ausscheidung beim Vater und bei der Mutter des Kindes

	Vater nicht hydrolysiert (uMol/mg Kreatinin)	Mutter nicht hydrolysiert (uMol/mg Kreatinin)
Aminosäuren:		
Taurin	o,524	o,256
Hydroxyprolin	-	-
Asparaginsäure	o,oo116	o,oo6o1
Threonin	o,o477	o,25o
Serin	-	-
Glutaminsäure	o,oo75	o,157
Prolin	o,o342	o,96
Glycin	o,25o	o,625
Alanin	o,o465	o,1975
Cystin	o,oo913	o,oo3o
Valin	o,o1995	o,ooo89
Methionin	o,o1875	o,o154
Isoleucin	o,o1243	o,o262
Leucin	o,o377	o,oo927
Tyrosin	o,o341	o,o4o3
Phenylalanin	o,o282	o,o292
ß-AB	o,oo772	o,o688
Ornithin	o,oo266	o,oo555
Lysin	o,5o2	o,o858
1-Methyl-Histidin	-	-
Histidin	o,3oo	o,263
3-Methyl-Histidin	o,o62o	o,o493
Arginin	-	o,o214

Zwischen dem 3. und 6. Monat kam es während des Krankenhausaufenthaltes zu einer Pyurie, später zu einer schweren rechtsseitigen Pleuro-Pneumonie. Da die Pneumonie trotz intensiver Behandlung sehr hartnäckig war, wurde eine Bronchoskopie durchgeführt. Sie ergab einen anormalen Bronchusabgang rechts und eine eitrige Bronchitis.

Bei der Entlassung mit etwas mehr als 6 Monaten hatte das Kind ein Gewicht von 74oo g, eine Länge von 69 cm.

E p i k r i s e

Der Knabe wies folgende, auf ein oculo-cerebro-renales Syndrom hindeutenden Symptome auf: Psychomotorische Retardierung, Buphthalmus mit konsekutiver Corneatrübung, Nystagmus, mäßige und inkonstante Aminoacidurie allgemeiner Art und Hyporeflexie der tiefen Sehnenreflexe. Als klassisches Lowe-Syndrom ist er nicht anzusehen, da mit Wahrscheinlichkeit ein autosomal-rezessives Leiden vorliegt, keine Cataract bestand, keine Proteinurie nachweisbar war und der Muskeltonus erhöht war. Der Junge wies jedoch die für das Lowe-Syndrom relativ typische Kopfform auf. Die Symptomatik passt auch nicht in eines der bisher beschriebenen oculocerebralen Syndrome. Aus diesen Gründen ist dieser Fall in die nosologisch unklare Gruppe der atypischen oculocerebrorenalen Syndrome einzugliedern.

3. Frank R.

Klinische Daten:
Der Großvater väterlicherseits hatte seit der Kindheit eine Katarakt, ebenso der Urgroßvater mütterlicherseits. Die Mutter bekam vor drei Jahren nach der Geburt ihres ersten Kindes eine Katarakt.

A n a m n e s e d e s P r o p o s i t u s :

Es ist das 2. Kind der Familie. Im 5.Schwangerschaftsmonat hatte die Mutter eine Nierenbeckenentzündung. Das Kind war 3 Wochen übertragen. Die Geburt erfolgte aus Steißlage. Das Geburtsgewicht betrug 4150 g, die Länge war 56 cm. Nach der Geburt traten Atemstörungen und ein Icterus neonatorum auf, wahrscheinlich infolge einer AO-Inkompatibilität. Bereits kurz nach der Geburt wurde im Urin Eiweiß nachgewiesen. Die Untersuchungen auf Toxoplasmose, WAR und Listeriose waren negativ.

A u g e n ä r z t l i c h e r B e f u n d :

Beiderseits finden sich tiefliegende Augen und kleine Bulbi. Der Hornhautdurchmesser beiderseits horizontal und vertikal beträgt 10 mm. Die Hornhaut ist klar, glatt und spiegelnd. Die Vorderkammer ist mitteltief und optisch leer. An der Iris sieht man eine diffuse Stromaatrophie. Das Stroma erscheint grau-blau. Die

Pupillen sind trotz medikamentöser Mydriasis knapp mittelweit. Es sind keine Synechien vorhanden. An den Linsen findet sich beiderseits eine im Zentrum umschriebene getrübte vordere Linsenkapsel. Die vordere Linsenkapsel ist sonst klar, dicht hinter ihr beginnt eine wolkige Trübung, die die ganze Linse durchsetzt. Es findet sich ein grobschlägiger Nystagmus horizontalis.

Tension: re: 5,5 g Gewicht ZA 2,5 mm Hg
li: 5,5 g Gewicht ZA 2,o mm Hg
re: 7,5 g Gewicht ZA 5,5 mm Hg
li: 7,5 g Gewicht ZA 5,o mm Hg

Augenärztlicher Befund der Mutter:

Beiderseits liegt eine eigenartige Kataraktbildung vor, die das Sehen des rechten Auges auf o,7, das des linken auf o,1 herabsetzt. Es handelt sich wahrscheinlich um eine angeborene Katarakt im Sinne einer hinteren Polstarbildung. Die Linse ist vorne abgeflacht. Neu hinzugekommen ist wahrscheinlich eine Radspeichertrübung. Ein Glaukom konnte nicht gefunden werden.

R ö n t g e n b e f u n d d e s S c h ä d e l s :

Röntgenologisch steht das Os parietale links etwas höher und täuscht eine Knochenleiste vor. Im Bereich des Orbitaldaches sieht man eine auffallende Höckerbildung.
Beurteilung: Es liegt eine nicht klassifizierbare Schädeldysplasie vor. Die Ohren sind dysplastisch.

N e u r o l o g i s c h e r B e f u n d :

Das EEG ist normal. PSR sind beiderseits auslösbar, wenn auch schwach. Babinski negativ.

H i s t o l o g i e der N i e r e n (nach offener Nierenbiopsie)

(beurteilt von Prof. Dr. med. A. Bohle, Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Tübingen)
"Es handelt sich um ein Nierengewebe mit zahlreichen noch nicht ausgereiften Nierenkörperchen und umgebenden Harnkanälchen. Einzelne subkapsuläre Nierenkörperchen zeigen, als Ausdruck einer Hemmungsmißbildung, partielle Hyalinisierung der Glomerulumkapillaren. Im übrigen sind die Nierenkörperchen gehörig zellreich, die Glomerulumdeckzellen wie bei nicht ausgereiften Nieren hochkubisch

mit chromatinreichen Kernen. Die umgebenden Harnkanälchen zeigen eine typische Ausdifferenzierung, die Lichtungen sind teils eng, teils mittelweit. Schwanenhalsveränderungen finden sich nicht. Außer den fehlgebildeten Glomerula, die in kindlichen Nieren immer wieder beobachtet werden, ohne daß ein Lowe-Syndrom besteht, können keine pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden".

Klinisch-chemische Befunde

E l e k t r o p h o r e s e

Alter	1 Monat	2 Monate
Gesamt-Eiweiß (g %)	58 %	85 %
α_1-Globuline	6 %	4 %
α_2-Globuline	12 %	1o %
ß -Globuline	12 %	11 %
γ -Globuline	12 %	1o %

U r i n b e f u n d e

Alter	4 Wochen	5 Wochen
Eiweiß	1o6 mg %	1oo mg %
Zucker	negativ	
pH	7,o	6,o
Sulkowitsch	++	
Phenistix	-	
Urobilinogen	-/+	
Sediment	oB	

24 - S t u n d e n - U r i n

Alter	7 Wochen	8 Wochen
Gesamtmenge (cm^3)	39o	28o
spez. Gewicht	1o11	-
Na (mÄq/die)	7,5	19,o
K (mÄq/die)	19,o	19,2
Ca (mg/kg/die)	11,o	-
P (mg/kg/die)	67,o	66,o

S ä u r e b e l a s t u n g : 5 g NH_4Cl/m^2/die

	1. Tag	2. Tag
Menge (cm^3)	4oo	38o
Na (mÄq/die)	23,o	21,8
K (mÄq/die)	27,3	22,1
Cl (mÄq/die)	41,o	36,o
Ca (mg/die)	1o,8	13,3
P (mg)	495	388

B l u t w e r t e :

Alter	1 Monat	2 Monate	3 Monate
Hb (g %)	1o,3	7,3	1o,o
HK (%)	32	22	32
MCHC ($1o^{-12}$g %)	33,3	33,2	31,3
Leukozyten	1o8oo	5ooo	83oo

Eigene Untersuchungen:

Ausscheidung der Aminosäuren im Urin.
24-Stunden-Sammelurin vom:

	Mai 1966		Juni 1966	
	nicht hydrolysiert	hydrolysiert	nicht hydrolysiert	hydrolysiert
	(µMol/mg Kreatinin)		(µMol/mg Kreatinin)	
Aminosäuren:				
Taurin	o,o89	o,427	o,254	3,38
Hydroxyprolin	3,o9	5,35	3,21	5,o7
Asparaginsäure	o,11	2,9o	1,87	6,8o
Threonin	o,142	1,365	6,94	6,97
Serin	-	1,835	-	7,18
Glutaminsäure	o,o56	8,18o	1,535	22,4o
Prolin	2,41	12,45	16,3o	29,7o
Glycin	2,24	21,5o	2,15	16,25
Alanin	o,462	3,72	5,38	1o,15
Cystin	o,o51	o,257	o,976	o,635
Valin	o,o3o	1,o35	o,322	1,49
Methionin	o,o32	o,147	o,175	o,315
Isoleucin	o,o64	o,545	o,431	o,794
Leucin	o,o13	1,o15	o,128	2,o9

	Mai 1966		Juni 1966	
	nicht hydrolysiert	hydrolysiert	nicht hydrolysiert	hydrolysiert
	(µMol/mg Kreatinin)		(µMol/mg Kreatinin)	
Aminosäuren:				
Tyrosin	o,o33	o,7o4	o,499	1,37
Phenylalanin	o,o532	o,798	o,378	1,835
ß-AB	o,127	o,935	o,244	o,799
Ornithin	o,o13	o,168	o,547	o,911
Lysin	1,5o	1,68o	4,85o	6,54
1-Methyl-Histidin	-	-	-	-
Histidin	o,128	8,91	2,84o	3,oo
3-Methyl-Histidin	-	-	-	-
Arginin	o,o685	1,185	1,o42	1,595

Aminosäurekonzentration im Plasma:

Plasma vom	12.5.1966	29.6.1966
	Konzentration (µMol/1 ml)	
Aminosäuren:		
Taurin	o,o115	o,o326
Hydroxyprolin	-	-
Asparaginsäure	o,oo2o7	o,oo997
Threonin	o,o254	o,114
Serin	o,128	o,338
Glutaminsäure	o,o371	o,o382
Prolin	o,o873	o,296
Glycin	o,o353	o,176
Alanin	o,o816	o,265
Cystin	o,oo358	o,oo8o5
Valin	o,o674	o,159
Methionin	o,oo696	o,o21
Isoleucin	o,o24o	o,o4o1
Leucin	o,o411	o,o696
Tyrosin	o,o4o	o,1275
Phenylalanin	o,o274	o,o515
ß-AB	-	-
Ornithin	-	o,o148
Lysin	-	o,264
1-Methyl-Histidin	-	-

	12.5.1966	29.6.1966
	Konzentration (µMol/1 ml)	
Aminosäuren:		
Histidin	-	o,191
3-Methylhistidin	-	-
Arginin	-	-

Verlauf: Die psychomotorische Retardierung wurde während der Säuglingszeit evident. Das Kind starb zu Hause plötzlich im Alter von 1 Jahr ohne äussere erkennbare Ursache. Eine Sektion erfolgte nicht.

Epikrise: Bei dem Knaben bestanden eine psychomotorische Retardierung, eine Cataracta congenita, eine Muskelhypotonie, eine Hyporeflexie. Als Zeichen der Nierenbeteiligung fanden sich eine Proteinurie, eine Hyperphosphaturie sowie eine mässige Hyperaminoacidurie. Trotz der Häufung von Cataracta in der Familie (bei Müttern von Patienten wurden beim Lowe-Syndrom mehrmals Linsentrübungen festgestellt) ist dieser Fall als klassisches Lowe-Syndrom anzusehen.

4. Sabine H.

Klinische Daten:
In der Familie des Kindes sind keine pathologischen Befunde zu erheben.

Anamnese des Propositus :
Es handelt sich um das 1. Kind der Familie. Die Schwangerschaft und die Geburt waren normal. Das Geburtsgewicht betrug 27oo g, die Länge war 49 cm, der Kopfumfang 34 cm. Mit 6 - 7 Monaten konnte das Kind sitzen, mit 15 Monaten laufen. Das Kind hat immer schlecht gegessen. Mit 6 Wochen bekam es 15 mg Vigantol, mit 12 Wochen nochmals 15 mg und mit 16 Wochen 1o mg. Danach 1ooo - 2ooo E/die Vigantol und zusätzlich Höhensonne. Seit der 8. Lebenswoche besteht eine Appetitlosigkeit.

Augenbefunde :
a. des Kindes:
Makrocornea und Buphthalmus.
b. der Mutter:

Der Hornhautdurchmesser beträgt beiderseits 11 mm, der Augendruck ist normal. Am linken Fundus ist eine Arteria papillaris inferior zu sehen.

c. des Vaters:

Der Hornhautdurchmesser beträgt beiderseits 12 mm, der Augendruck ist normal. Es liegt ein normaler Augenbefund vor.

M a ß e :

Alter	14 Monate	17 Monate	18 Monate
Kopfumfang (cm)	45,5	unbekannt	48,o
Gewicht (g)	825o	82oo	87oo
Länge (cm)	7o,5	72,o	unbekannt

I s o t o p e n n e p h r o g r a m m im Alter von 17 Monaten:
(mit o,8 Cu J^{125}-Hippuran)
Linke Niere: Hier finden sich ein guter Funktionsanstieg, zeitgerechte Maxima und eine zeitgerechte Abflußphase.
Rechte Niere: Ebenfalls guter Funktionsanstieg mit zeitgerechtem Maximum. Die Abflußphase ist etwas abgeflacht.
Das i.v.-Pyelogramm ist unauffällig.

K r e a t i n i n - C l e a r a n c e :
(46 ml/1,76 m^2/min)
Harnstoff-N im Serum: 34 mg %
Kreatinin im Serum: o,5 mg %
Harnsäure im Serum: 1,5 mg %

U r i n b e f u n d mit 17 Monaten:

Eiweiß	1oo mg % (mehrmals kontrolliert)
Sediment	normal
pH	6,o
Glukose	negativ
Blut	negativ
Aceton	negativ
Sulkowitsch	negativ
Phenistix	negativ
Urobilinogen	-/+

E l e k t r o l y t e im 24 - S t u n d e n - Urin
mit 17 Monaten (Menge 18o cm^3)
Na (mÄq/die) 3,6
K (mÄq/die) 13,4
Cl (mÄq/die) 3o,7
Ca (mg/kg/die) 7,3

B l u t w e r t e

Alter	14 Monate	17 Monate	17 1/4 Mon.
BSG	44/83	5o/75	-
Hb (g %)	11,5	12,4	-
Erythrozyten (Mill.)	3,91	3,8	-
MCHC ($1o^{-12}$ g %)	29,4	-	-
Serum-Eiweiß (g %)	5,8	-	-
Na (mÄq/l)	144	139	144
K (mÄq/l)	5,1	5,o	5,2
Cl (mÄq/l)	122	1o4	1o5
Ca (mÄq/l)	11,o	11,11	1o,5
P (mg %)	4,o	4,4	3,3
alkal. Phosphat. (BEL)	4,9	5,6	-

S ä u r e b e l a s t u n g mit 5 g NH_4Cl:
Es kam zu keinem Abfall der Bicarbonat-Konzentration im Blut.

Eigene Untersuchungen:
Ausscheidung der Aminosäuren im Urin.
24-Stunden-Sammelurin vom:

	1o.3.1966		24.4.1966
	nicht hydrolysiert	hydrolysiert	nicht hydrolysiert
	(µMol/mg Kreatinin)		(µMol/mg Kreatinin
Aminosäuren:			
Taurin	o,1175	o,2o8	-
Hydroxyprolin	-	1,985	-
Asparaginsäure	o,2o5	2,68o	o,o651
Threonin	o,338	1,4o	o,375
Serin	-	2,142	-
Glutaminsäure	o,1382	5,1o	o,o8o5
Prolin	o,1432	1,785	o,o374
Glycin	1,731	7,5o	o,89o

	1o.3.1966 nicht hydrolysiert (µMol/mg Kreatinin)	1o.3.1966 hydrolysiert (µMol/mg Kreatinin)	24.4.1966 nicht hydrolysiert (µMol/mg Kreat.)
Aminosäuren:			
Alanin	o,87o	2,72	o,2o6
Cystin	o,1298	o,528	o,o629
Valin	o,121	1,225	o,o857
Methionin	o,o71o	o,224	o,1188
Isoleucin	o,1441	o,55o	o,1498
Leucin	o,1556	1,642	o,1415
Tyrosin	o,1685	o,59o	o,1o9
Phenylalanin	o,283	o,882	o,1oo
ß-AB	o,218	o,438	o,771
Ornithin	o,o279	o,o566	o,o353
Lysin	o,438	o,769	o,476
1-Methyl-Histidin	-	-	-
Histidin	o,257	1,43o	o,966
3-Methyl-Histidin	-	-	-
Arginin	o,o983	o,377	o,o7o5

Aminosäurekonzentration im Plasma:	
Plasma vom:	9.3.1966 (Konzentration µMol/1 ml)
Aminosäuren:	
Taurin	o,o318
Hydroxyprolin	-
Asparaginsäure	o,oo86
Threonin	o,o252
Serin	-
Glutaminsäure	o,o24
Prolin	o,o74
Glycin	o,o452
Alanin	o,o593
Cystin	o,o1o
Valin	o,o462
Methionin	o,o185
Isoleucin	o,o233

Aminosäurekonzentration im Plasma:

Plasma vom:	9.3.1966
	(Konzentration µMol/1 ml)
Aminosäuren:	
Leucin	-
Tyrosin	o,o284
Phenylalanin	o,o1925
ß-AB	-
Ornithin	o,oo1o8
Lysin	o,o4o8
1-Methyl-Histidin	-
Histidin	o,o3o2
3-Methyl-Histidin	-
Arginin	o,o258

Epikrise: Bei dem Mädchen bestanden folgende Symptome: Buphthalmus, Nierenstörungen wie Proteinurie, herabgesetzte Kreatinin-Clearance und Hyperaminoacidurie allgemeiner Art, wie sie bei sekundären Störungen des proximalen Tubulus beobachtet werden. Zusätzlich bestand ein Wachstumsrückstand.
Die psychomotorische Entwicklung und der neurologische Befund waren in Ordnung. Die Kombination der vorliegenden Augen- und Nierenbefunde gestattet keine Einordnung in eines der bekannten oculorenalen Syndrome, auch muss offengelassen werden, ob die Symptome kausal oder incidentell miteinander in Beziehung stehen.

5. Siegfried H.

Klinische Daten:
Es handelt sich um das dritte von drei Kindern. Die Schwangerschaft und Geburt waren normal. Das Geburtsgewicht betrug 35oo g, die Länge war 53 cm. Das Kind wurde 4 Monate lang gestillt, dann bekam es 2/3 Milch. Kurz nach der Geburt fiel ein Buphthalmus mit congenitaler Cataract auf, weshalb eine Iridocleisis durchgeführt wurde. Postoperativ trat ein Nystagmus auf; mit 1/2 Jahr kurzdauernde Krampfanfälle. Mit 6 1/2 Monaten wurde eine Muskelhypotonie festgestellt. Der Kopf konnte nicht gehalten werden. Es bestand eine Areflexie. Das Unterhaut-Fettgewebe war schwammig

teigig ausgebildet.

N e u r o l o g i s c h e r S t a t u s mit 8 1/2 Monaten: Es handelt sich um einen dem Gewicht nach altersentsprechenden Säugling, mit blasser, trockener, schlaffer Haut. Es ist keine Kontaktaufnahme möglich. Das Kind strampelt lebhaft unkoordiniert wechselseitig. Der Muskeltonus ist deutlich vermindert. Der Kopf hängt beim Aufsetzen schlaff zurück. Das Kind greift nicht. Ein Zehengreifreflex ist nicht auslösbar. Die Knie- und Ellenbogengelenke sind überstreckbar. Die Fuß- und Hüftgelenke sind in normalem Ausmaß beweglich. Der Halsstellreflex fehlt. Der Landau-Reflex ist negativ, ebenso die Stützreaktion. In Bauchlage kann der Kopf nicht gehoben werden, wird aber zur Seite gedreht. Die Sensibilität ist intakt. PSR, ASR und Armsehnenreflexe sind nicht auslösbar. Der Masseter-Reflex ist negativ. Man findet keine pathologischen Reflexe.

E E G - B e f u n d mit 8 Monaten:

Ableitung unter Mogadan-Therapie am einschlafenden Kind: Es liegt eine dysrhythmische Grundaktivität streckenweise um 5 - 6 / sek, 3o - 5o mV vor, mit überlagernder Betaaktivität über allen Hirnregionen. Streckenweise ist ein Übergang in langsamere Zwischenwellen vorhanden. Häufige 2 - 3/sek Deltawellen über der vorderen Schädelhälfte am grössten bis 15o mV, zum Teil Spitzenpotentiale vorhanden. In unregelmässigen Abständen treten Spitzenpotentiale zum Teil mit langsamer Nachschwankung auf, gelegentlich occipital am grössten, zum Teil seitengleich und in kurzen Serien (grosse Beta). In den bipolaren Ableitungen treten streckenweise geringere Folgen spindelartiger Betaaktivität auf, parietal am grössten. In der Querreihe treten die Spitzenpotentiale temporal vorne beiderseits am besten ausgeprägt auf.

S c h l a f - E E G :

Vermehrte Dysrhythmie und Verlangsamung über der vorderen Schädelhälfte. Keine verwertbare Seitendifferenz. Kein Herdbefund. Man findet häufige Krampfpotentiale meist generalisiert und occipital und temporal betont, zum Teil über der vorderen Schädelhälfte und generalisiert auftretend. Ausgeprägte Krampftätigkeit, die dem Bild einer Hypsarythmie ähnelt.

Pneumencephalographie
in Halothan-Lachgas-Narkose:
Dargestellt sind beide Seitenventrikel, Teile des 3. und 4. Ventrikels. Das Ventrikelsystem ist mittelständig. Während der rechte Seitenventrikel durchgehend gut gefüllt und unauffällig ist, ist der linke durchgehend deutlich verplumpt und auch erweitert. Umschriebene Ausziehungen oder Formveränderungen sind sonst jedoch nicht zu erkennen. Die subarachnoidale Luftfüllung ist gut, bleibt jedoch auch nach Umlagerung auf die linke Hemisphäre beschränkt. Hier findet sich im Bereich frontaler, geringer auch parietaler Abschnitte eine erhebliche Erweiterung der dargestellten Windungsfurchen mit zum Teil auch grobfleckigen Luftansammlungen. An der Basalzisterne sind keine Besonderheiten zu erkennen.
Beurteilung: Es liegt das Bild einer ausgeprägten, cortical betonten Schädigung der linken Großhirnhemisphäre vor. Außerdem findet man eine partielle Zisternenblockade.

Röntgenbefunde mit 8 1/2 Monaten:
Schädel: Es handelt sich um einen kleinen Schädel, mit für das Alter zu weiten Nähten. Die grosse Fontanelle ist nicht vollständig geschlossen. Man sieht eine steile Schädelbasis und eine fliehende Stirn. Es wird ein Überbiß gefunden.
Handwurzel: Angelegt ist das Os capitatum und das Os hamatum.
Ossifikationsalter: - 14,4 %
Gewichtsalter: - 37,7 %
Längenalter: regelrecht
Die präparatorischen Verkalkungszonen sind glatt. Es sind keine auf Rachitis hindeutenden Zeichen vorhanden. Eine geringgradige Hilushyperämie liegt vor. Das Handwurzelalter mit einem Jahr beträgt 11/12.

Nierenisotopendiagnostik
mit 8 1/2 Monaten:
(ausgeführt durch Institut und Poliklinik für physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München, Direktor Prof. Dr. med. H.v. Braunbehrens).
Das Radio-Isotopennephrogramm zeigt beiderseits einen niedrigen aber seitensymmetrischen Initialanstieg. Das Sekretionssegment ist nur niedrig ausgebildet. Das Sekretionsmaximum wird rechts

etwas später erreicht als links, ist jedoch im übrigen noch im Normalbereich. Die Abflußphase in der Exkretion ist beiderseits unauffällig.

N i e r e n s z i n t i g r a m m und F o t o g a m m a g r a m m 1. Szintigramm 2o Minuten post injectionem: Es kommt zur intensiven Anreicherung der Aktivität im Leberbereich sowie im Colon ascendens. Die linke Niere zeigt eine homogene Aktivitätsverteilung. Die rechte Niere ist im Organmuster in der Leber versteckt. Bei dem Spätszintigramm 1 Stunde post injectionem lässt diese sich jedoch klarer abzeichnen und es besteht der Eindruck einer kranialen Dystrophie. Das Blasenaktivitätsmuster ist homogen und unauffällig. Zwischen den beiden Nierenaktivitätsmustern besteht auf beiden Szintigrammen eine etwas vermehrte Aktivitätsanreicherung über die Untergrundaktivität heraus. Diese Aktivitätsbrücke verläuft etwa in Richtung des linken oberen Nierenpols zum rechten unteren.

L a b o r e r g e b n i s s e :

Blut-Elektrophorese mit 8 Monaten:

rel.%:	Albumine	α_1-Globuline	α_2-Globuline	ß-Globuline	γ-Globuline
	51,o	3,6	18,o	18,4	9,o

Urin-Elektrophorese mit 8 Monaten:

rel.%:	Albumine	α_1-Globuline	α_2-Globuline	ß-Globuline	γ-Globuline
	17,7	12,7	31,6	25,9	12,1

Liquor-Elektrophorese mit 8 Monaten:

rel.%:	Albumine	α_1-Globuline	α_2-Globuline	ß-Globuline	γ-Globuline
	55,o	11,3	8,4	13,7	8,7

U r i n - U n t e r s u c h u n g mit 7 1/2 Monaten:

Eiweiß	opal
Zucker	negativ
Urobilinogen	-/+

Sabin-Feldmann-Test	negativ
KBR auf Listeriose	negativ

L i q u o r - U n t e r s u c h u n g :

Alter	8 1/2 Monate	9 Monate	9 1/2 Monate
Eiweiß (mg %)	51	31,1	-
Glukose (mg %)	4o	75,o	-
Zellen (pro mm^3)	5o	13	12
Pandy	+	+	-
Lymphozyten	1o	-	78

B l u t w e r t e :

Alter	7 1/2 Monate	8 1/2 Monate	9 Monate
BSG	78/99	-	-
Hb (g %)	-	13,4	11,6
Erythrozyten (Mill.)	3,9	4,8	4,42
Leukozyten	67oo	71oo	162oo
Neutrophile (%)	-	5o	49
Eosinophile (%)	3	2	14
Stabkernige (%)	2	8	3
Segmentkernige(%)	16	-	-
Lymphozyten (%)	78	33	32
Monozyten (%)	1	6	2

S e r u m - W e r t e :

Alter	8 1/2 Monate	9 1/2 Monate	12 Monate
Na (mVal/l)	148,o	152,o	145,o
K (mVal/l)	4,4	4,6	4,5
Cl (mVal/l)	1o2,o	zu wenig	1o3,o
Ca (mVal/l)	5,2	5,5	5,o
P (mVal/l)	3,o	2,o	2,2
alkal.Phosphat.(BE)	4,4	9,o	1o,6
Harnstoff-N (mg %)	2o,3	zu wenig	11,4
Harnsäure (mg %)	4,8	-	-

Alter	8 Monate	8 1/2 Monate
pH	7,36	7,37
pCO_2 (mm Hg)	38,o	44,o
Stand.Bicarb.(mVal/l)	21,1	24,o
Basen-Exzess (mVal/l)	-3,8	-o,2
Puffer-Base (mVal/l)	47,8	5o,o

C l e a r a n c e - B e f u n d e :
(ausgeführt durch die Universitäts-Kinderklinik Bonn, Direktor Prof. Dr. med. H. Hungerland)

Inulin-Clearance	C_{In}	= 66 ml/min/1,73 m^2
PAH-Clearance (effektiver renaler Plasmastrom)	C_{PAH}	= 2o1 ml/min/1,73 m^2
Filtratfraktion	FF	= 32,8 %
Endogene PO_4-Clearance	C_P	= 13,5 ml/min/1,73 m^2
Prozentuale tubuläre PO_4-Rückresorption	TRP	= 71,6 %
Maximale tubuläre PO_4-Rückresorption	Tm_P	= 2,72 mg/min/1,73 m^2
Maximale tubuläre Glukose-Rückresorption	Tm_G	= 24o mg/min/1,73 m^2

Werte der Aminosäure-Clearance:

	C_{AS} (ml/min/1,73 m^2)	% T_{AS} (%)
Threonin/Asp.-NH_2	3,24	95,1
Asparaginsäure	2,4o	96,6
Serin	6,46	9o,2
Prolin	o,o	1oo,o
Glycin	18,32	72,2
Alanin	3,27	95,1
Valin	o,57	99,1
Cystin	2,53	96,2
Isoleucin	o,44	99,3
Leucin	1,12	98,3
Tyrosin	3,88	94,1
Phenylalanin	2,65	96,o
Ornithin	o,71	98,9
Lysin	4,18	93,7
Histidin	15,82	76,o
Arginin	o,82	98,8

E p i k r i s e : Es handelt sich um ein klassisches Lowe-Syndrom, da folgende Symptome vorhanden waren: Psychomotorische Retardierung, Cataracta congenita, Zeichen eines proximalen Tubulusschadens mit vermehrter Clearance von Phosphat sowie den-

jenigen Aminosäuren, die zunächst bei sekundärem Tubulusschaden vermindert reabsorbiert werden. Außerdem war die glomeruläre Filtrationsleistung vermindert. Die Muskulatur war hypoton, die tiefen Sehnenreflexe liessen sich kaum auslösen.

6. Manfred W.

Klinische Daten:
Es sind drei Brüder der Mutter im Alter von 5 - 8 Monaten mit den gleichen Symptomen verstorben. Ein Halbbruder ist gesund. Eine Schwester der Mutter ist ebenfalls gesund. Diese hat aber ein Kind, das an einer ähnlichen Symptomatik erkrankt ist.

Anamnese des Propositus :

Es ist das dritte Kind der Familie und das zweite mit oculocerebro-renalem Syndrom. Ein Bruder ist gesund. Das Geburtsgewicht betrug 3000 g, die Länge 50 cm. Am dritten Lebenstag ist die Katarakt aufgefallen. Das Kind bekam die ersten Zähne mit 1 1/2 Jahren und konnte mit 2 Jahren sitzen.

Aufnahme - Befund mit 9 1/2 Monaten:

Man findet einen ständigen Nystagmus mit rotatorischer Komponente. Das Kind sieht nicht. Der Kopf wird aus Bauchlage nicht gehoben. Beim Aufrichten fällt er zurück. Es besteht eine Hypotonie der Muskulatur. Die Spreizung der Oberschenkel ist bis zu einem Winkel von 180° möglich. Reflexe sind nicht auslösbar. Das Scrotum ist leer, der linke Hoden liegt am äusseren Leistenring. Herz und Lunge sind unauffällig. Es ist kein Rosenkranz vorhanden. Leber und Milz sind normal gross. Das Kind hat eine Albuminurie von 0,9 ‰ Esbach. Der chromosomale Status ist nicht pathologisch verändert.

Aufnahme - Befund mit 3 Jahren und 1 1/2 Monaten:

Es handelt sich um ein mageres, stark retardiertes Kind, das weder laufen noch stehen kann. In der Mitte der Stirn ist ein Weichteilwulst. Der Kopfumfang beträgt 45,5 cm. Es liegt eine Mikrognathie vor. An den Knorpel-Knochen-Grenzen findet man eine Auftreibung der Rippen. Der linke Augapfel ist grösser als der rechte. Der Bauch ist stark aufgetrieben und hart. Kotballen sind tastbar. Leber und Milz sind unauffällig. Links hat das

Kind einen kleinen Leistenbruch. Die Hoden sind beiderseits am oberen Rand des Hodensackes tastbar.

R ö n t g e n - B e f u n d mit 2 3/4 Jahren:

Das sagittale Schädelröntgenbild zeigt eine starke vergröberte plumpe Innenmodellierung. Insgesamt ist die Schädelbasis relativ kalkarm. Bei seitlicher Betrachtung des Keilbeinkörpers fällt die Osteoporose auf. Im Stand der vorderen Keilbeinflügel ist eine deutliche Asymmetrie vorhanden. Die Handwurzelaufnahme ergibt im Bereich der Ulna- und Radius-Metaphyse eine Vergröberung der primären Spongiosa. Innerhalb der kleinen Fingerknochen sind eine relativ grobe primäre Spongiosa, fast grau-leere Knochenschäfte mit einzelnen unregelmässigen Verdichtungsflächen auffällig. Die Metaphyse der Ulna und des Radius sind deutlich verbreitert und leicht exkaviert.

B e u r t e i l u n g :

Es liegt eine Fibroosteoklasie und Osteoporose vor. Man findet schwache Zeichen für Rachitis.

E E G - B e f u n d :

Ableitung nach Truxaletten-Saft am einschlafenden Kind: Das Kurvenbild wird von 5 - 6/sek Zwischenwellen beherrscht, 3o - 5o mV über den vorderen Hirnregionen, bis 1oo über den hinteren. Streckenweise ist die Amplitude rechts vorwiegend parietal niedriger als links. Eingestreute kurze Gruppen schneller Beta-Wellen über der hinteren Schädelhälfte wechselnder Seitenbetonung 3o - 5o mV, selten bis 1oo mV rechts betont, die im Verlauf der Ableitung vermehrt auftreten.

Z u s a m m e n f a s s u n g :

Einschlaf-EEG. Man findet keine verwertbare Seitendifferenz und keinen Herdbefund. Krampfpotentiale werden ebenfalls vermißt. Eine häufige Betaaktivität ist über der unteren Schädelhälfte am besten ausgeprägt. Diese Betaaktivität über der hinteren Schädelhälfte ist häufig bei Lowe-Syndrom zu finden.

E l e k t r o l y t e :

Alter	4 1/2 Mon.	33 Mon.	34 Mon.	37 Mon.
Na (mVal/l)	144	136	144	148
K (mVal/l)	4,7	3,6	4,o	3,9
Cl (mVal/l)	1o2	1o4	1o7	1o7
Ca (mVal/l)	4,7	-	4,6	4,8
P (mVal/l)	2,8	-	2,o	2,o
alk.Phosphat. (BE)	17,8	17,o	25,6	9,2

Alter	37 1/2 Mon.	39 Mon.	4o Mon.	4o 1/2 Mon.
Na (mVal/l)	143	14o	14o	144
K (mVal/l)	5,1	4,4	4,3	4,2
Cl (mVal/l)	116	1o9	111	114

G e w i c h t im Alter von 2 3/4 Jahren am 11.6.: 8ooo g

S e r u m - E l e k t r o p h o r e s e :

rel. %	Albumine	α_1-Globulin	α_2-Globulin	ß-Globulin	γ-Globulin
	61,1	5,5	11,4	12,6	9,4

L i p o i d - E l e k t r o p h o r e s e

rel. %	α_1-Lipoprotein	ß-Lipoprotein	γ-Fettrest	α_1/ß
	24,8	42,9	32,3	o,58

C l e a r a n c e - B e f u n d e :

Inulin-Clearance	C_{In}	= 83 ml/min/1,73 m^2
PAH-Clearance (effektiver renaler Plasmastrom)	C_{PAH}	= 229 ml/min/1,73 m^2
Filtratfraktion	FF	=36,2 %
Endogene PO_4-Clearance	C_P	=38,2 ml/min/1,73 m^2
Prozentuale tubuläre PO_4-Rückresorption	TRP	=51,6 %
Maximale tubuläre PO_4-Rückresorption	Tm_P	=1,74 mg/min/1,73 m^2
Maximale tubuläre Glukose-Rückresorption	Tm_G	= 247 mg/min/1,73 m^2

<u>Werte der Aminosäure-Clearance:</u>

	C_{AS} (ml/min/1,73 m^2)	% T_{AS} (%)
Asparaginsäure	14,65	81,5
Threonin	26,o3	67,1

	C_{AS} (ml/min/1,73 m^2)	% T_{AS} (%)
Serin	38,49	51,3
Prolin	o,o	1oo,o
Glycin	4o,88	48,3
Alanin	31,78	59,8
Valin	4,82	93,9
Cystin	27,7o	64,9
Isoleucin	1,75	97,8
Leucin	3,17	96,o
Tyrosin	8,o5	89,8
Phenylalanin	9,14	88,4
Ornithin	14,46	81,7
Lysin	31,73	59,8
Histidin	41,35	47,7
Arginin	22,o7	72,1

Z u s a m m e n f a s s u n g :

Der Patient weist das Vollbild eines Lowe-Syndroms mit typischer Vererbung, Cataracta congenita, psychomotorische Retardierung, Hyperaminoacidurie, Proteinurie, Hypotonie der Muskulatur und Areflexie auf. Die Inulin-Clearance ist mässig, die PAH-Clearance beträchtlich eingeschränkt. Es findet sich eine stark vermehrte Phosphat- und Aminosäure-Clearance.

7. Herbert W.

Klinische Daten:
Es handelt sich um den älteren Bruder des Probanden VI. Dieses Kind hatte ein Geburtsgewicht von 3ooo g. Es starb mit 2 1/2 Jahren.

E E G - B e f u n d mit 15 Monaten:

Ableitung nach Truxalettensaft am unruhigen, müden Kind. Bei der Ableitung von den üblichen Punktpaaren unipolar und bipolar findet sich eine dysrhythmische Grundaktivität von 3 - 4/sek, 1o - 3o mV.

Z u s a m m e n f a s s u n g :

Auffallend flaches, etwas langsames EEG ohne Seiten- oder Herd-

hinweis und ohne Krampfentladungen.

R ö n t g e n - B e f u n d e :

Handskelett links mit 19 Monaten:
Die Handlänge von 9o mm korrespondiert mit einer Körperlänge von 65 - 69 cm. Von den Handwurzelkernen sind bisher lediglich Os capitatum und Os hamatum angelegt. Sie entsprechen hinsichtlich Grösse und Form einem etwa sechs Monate alten Kind. Die primären Verkalkungszonen von Radius und Ulna sind aufgelockert, kalkarm, jedoch relativ regelmässig und kaum gebechert. Die Spongiosastruktur ist insgesamt stark aufgelockert und kalkarm.

B e u r t e i l u n g :

Die Grösse der Hand und das Knochenalter entsprechen etwa einem sechs Monate alten Kind. Es liegt eine deutliche Osteoporose vor.

Knie links mit 19 Monaten:
Die angelegten Epiphysenkerne sind für das Alter zu klein. Die Metaphysen sind noch teilweise unregelmässig und becherförmig. Die Spongiosastruktur ist sehr weitmaschig und ausgesprochen kalkarm. Man erkennt einzelne Wachstumslinien.

B e u r t e i l u n g :

Es liegt eine deutliche Osteoporose und eine retardierte Ossifikation vor.

E l e k t r o p h o r e s e :

Lipoid-Elektrophorese:

		α_1-Lipoprotein	ß-Lipoportein	γ-Fettrest	α_1/ß
a)	Kind:				
	rel. %	12,3	61,3	26,4	o,19
	Mutter:	22,9	54,4	22,7	o,42

Serum-Elektrophorese (der Mutter):

rel. %	Albumine	α_1-Globulin	α_2-Globulin	ß-Globulin	γ-Globulin
	66,4	2,7	4,5	8,o	18,4

Serum-Elektrophorese (des Kindes, mit 5 Monaten):

rel. %	Albumine	α_1-Globulin	α_2-Globulin	ß-Globulin	γ-Globulin
	44,8	2,7	17,8	17,6	17,1

E l e k t r o l y t e :

Alter	16 1/2 Monate	17 Monate	2o Monate
Na (mVal/l)	159	147	144
K (mVal/l)	3,4	4,2	5,o
Cl (mVal/l)	114	112	1o1

K ö r p e r g e w i c h t e :

Monate	0	13	14	15	16	17	18	19	2o
K.G. (g)	3ooo	719o	721o	72oo	736o	7o5o	7o5o	695o	681o

Z u s a m m e n f a s s u n g :

Der Patient wurde nicht von mir selbst untersucht. Die klinischen Angaben sind dürftig. Auf Grund der Familiarität und der Symptome besteht jedoch kein Zweifel, daß es sich um ein klassisches Lowe-Syndrom handelt.

8. Josef F.

Klinische Daten:
Die Geburt war rechtzeitig und ohne Besonderheiten. Das Geburtsgewicht und die Länge sind unbekannt. Das Kind wurde drei Monate gestillt. Ein Bruder ist mit 1o Monaten gestorben. Die Todesursache ist nicht bekannt. Eine Schwester, 5 Jahre alt, ist gesund.

A u f n a h m e b e f u n d mit 3 1/4 Monaten:

Es handelt sich um einen leicht dystrophischen Säugling mit etwas quadratischem Schädel. PSR, ASR und BDR sind nicht auslösbar. Milz und Leber sind nicht vergrössert, die Bauchdecken weich. Es findet sich eine erbsgrosse Bruchpforte bei einer Nabelhernie. Die Hoden sind beiderseits im Scrotum tastbar. Links besteht eventuell ein Pendelhoden.

E l e k t r o m y o g r a p h i s c h e Untersuchungen:
(ausgeführt von der II. Med. Klinik der Universität München, Direktor Prof. Dr. Dr. med. G. Bodechtel)

Es fand sich nirgends eine Spontanaktivität. Bei reflektorischer Innervation fand sich durchweg ein nicht gelichtetes Interferenzmuster ohne pathologisch veränderte Aktionspotentiale. Es konnte weder ein Hinweis auf eine Myopathie, noch

auf eine Schädigung des peripheren motorischen Neurons festgestellt werden.

E E G - B e f u n d e mit 4 Monaten:

Bei der Ableitung von den üblichen Punktpaaren unipolar und bipolar findet sich einedeutliche irreguläre Grundaktivität von 2 - 4/sek, 2o - 3o mV über den vorderen, 3o - 1oo mV über den hinteren Hirnregionen. Streckenweise findet man eine eingelagerte Betaaktivität.

B e u r t e i l u n g :

Es handelt sich um ein altersgemässes Schlaf-EEG, ohne Seitendifferenz und ohne Krampfentladungen. Es können keine pathologischen Befunde erhoben werden.

E E G - B e f u n d e mit 6 Monaten:

Ableitung nach Truxalettensaft am schlafenden Kind. Bei der Ableitung von den üblichen Punktpaaren unipolar und bipolar findet sich eine Grundaktivität von 4 - 6/sek, 1o - 1oo mV mit trägen Schwankungen, rechts mehr als links. Rechts parietal und occipital auch steile Abläufe, einmal auch übergreifend nach links occipital.

B e u r t e i l u n g :

Man findet einen Verlangsamungsherd rechts parieto-occipito-temporal mit fraglichen latenten Krampfentladungen.

E E G - B e f u n d e mit 7 1/2 Monaten:

Ableitung nach Truxalettensaft am schlafenden Kind. Bei der Ableitung von den üblichen Punktpaaren unipolar und bipolar findet sich eine ziemlich monomorphe Grundaktivität von 4/sek, 1o - 3o mV über den vorderen und 1o - 2oo mV über den hinteren Hirnabschnitten.

Beurteilung:

Es handelt sich um ein altersgemässes Schlaf-EEG ohne Seitendifferenz und ohne Krampfentladungen.

E E G - B e f u n d e mit 11 Monaten:

Ableitung nach Truxalettensaft am schlafenden Kind. Bei der Ableitung von den üblichen Punktpaaren unipolar und bipolar fin-

det sich eine ziemlich regelmässige Grundaktivität von 5 - 6/sek 3o - 5o mV über den vorderen und 5o - 15o mV über den hinteren Hirnregionen.

B e u r t e i l u n g :

Es handelt sich um ein altersgemässes Schlaf-EEG ohne Seitendifferenz und ohne Krampfentladungen.

L u m b a l - P n e u m e n c e p h a l o g r a p h i e :

Es kommt zu einer guten Darstellung beider Seitenventrikel, des 3. Ventrikels, des Aquäduktes und des 4. Ventrikels. Das Ventrikelsystem ist mittelständig. Beide Seitenventrikel sind verplumpt, jedoch nicht wesentlich erweitert. Hingegen ist der 3. Ventrikel mit einem maximalen Durchmesser von 1,o cm schon ausgeweitet. Die Subarachnoidalzeichnung über beiden Hemisphären ist annähernd seitengleich. Vorwiegend im Forntalbereich finden sich beidseits fleckförmige Luftansammlungen, während im Parietalbereich auch nach Umlagerung des Patienten eine Subarachnoidalzeichnung nahezu völlig fehlt. Im Bereich der Basalzisternen finden sich keine Besonderheiten. Es wird eine etwas grosse Zisterna magna gefunden.

B e u r t e i l u n g :

Das Pneumencephalogramm spricht für eine Substanzminderung im Bereich der inneren und betont der äusseren Liquorräume im Frontalbereich beidseits. Die fehlende Darstellung der Hirnoberfläche im Parietalbereich beidseits ist schwer zu beurteilen und kann technisch bedingt sein.

R ö n t g e n - B e f u n d e :

<u>i.v.-Pyelogramm mit 9 Monaten:</u>

Durch die starke Blähung des Abdomens sind die Urogramme kaum zu beurteilen. Soweit erkenntlich, besteht kein pathologischer Befund, insbesondere keine Anzeichen für eine Stauung. Die Kelche sind scharf gezeichnet. Auffallend ist, daß die linke Niere etwas tiefer steht, als die rechte. Die Blase füllt sich normal und zeigt regelmässige Konturen.

<u>Becken mit 9 Monaten:</u>

Es liegt eine normale Beckenform vor. Die Hüftpfannen sind seitengleich und regelrecht ausgebildet. Die Femurkopfkerne sind in Form und Grösse ebenfalls regelrecht. Die beiden Femura stellen sich mit glatter Knochenbegrenzung dar. Die Spongiosastruktur erscheint regelmässig. Die Ossifikation ist altersentsprechend, nur fällt eine geringe Kalkarmut auf.

Hand mit 9 Monaten:

Es liegt eine kleine, jedoch gut proportionierte Hand vor. Die Handlänge von 8o mm korres-pondiert mit einer Körperlänge von 6o - 64 cm und entspricht damit einem Alter von 3 - 5 Monaten. Die Handwurzelkerne des Os capitatum und des Os hamatum entsprechen hinsichtlich ihrer Grösse ungefähr einem neun Monate alten Säugling. Die präparatorischen Verkalkungszonen von Radius und Ulna sind regelmässig, die Spongiosastruktur regelrecht. Auch hier fällt nur eine geringe Kalkarmut auf.

B e u r t e i l u n g :

Man findet eine dem Alter entsprechend etwas zu kleine Hand. Das Knochenkernalter entspricht ungefähr dem chronologischen Alter. Es besteht eine leichte Kalkarmut.

E l e k t r o l y t e :

Alter	3 1/2 Mon.	4 Mon.	6 Mon.	7 Mon.	9 Mon.
Na (mVal/l)	152	14o	168	145	14o
K (mVal/l)	3,9	4,7	4,o	5,7	4,7
Cl (mVal/l)	1o7	1oo	1o6	1o4	1o1
Ca (mVal/l)	5,6	5,4	4,o	-	5,5
P (mVal/l)	3,9	2,9	2,7	--	2,7
alk. Phosphat.(BE)	4,6	1o,2	4,4	-	12,1

P h y s i o l o g i s c h - c h e m i s c h e Untersuchungen:

Alter	7 Monate	12 Monate	13 Monate
pH	7,38	7,37	7,39
p_{CO_2} (mm Hg)	29,o	28,5	33,o
Stand.Bicarb. (mVal/l)	19,8	19,7	21,1
Basen-Excess (mVal/l)	-5,9	-6,o	-3,8
Puffer-Base (mVal/l)	46,9	49,o	44,3

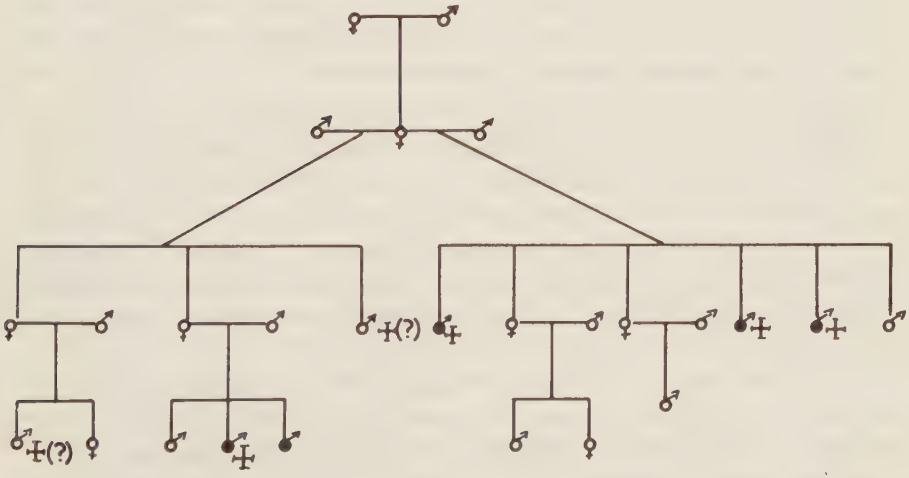
L i p o i d - E l e k t r o p h o r e s e mit 6 1/2 Monaten:

rel. %	α_1-Lipoprotein	ß-Lipoprotein	γ-Fettrest
	3o,1	48,8	21,1

Z u s a m m e n f a s s u n g :

Obwohl einige Untersuchungen nicht durchgeführt wurden, sprechen die Cataracta congenita, die psychomotorische Retardierung sowie die geringe Spontanaktivität der Muskulatur dafür, daß auch in diesem Fall mit grosser Wahrscheinlichkeit ein klassisches Lowe-Syndrom vorliegt.

Stammbaum: Lowe-Syndrom



Stammbaum einer Familie (Patient 6), in der mehrere Fälle von Lowe-Syndrom vorgekommen sind.

D i s k u s s i o n :

Folgende Symptome gelten als Kriterien eines klassischen Lowe-Syndroms:
X-chromosomale rezessive Vererbung, bereits bei der Geburt vorhandene Cataracta congenita, statomotorischer Entwicklungsrückstand, Hypotonie der Muskulatur, Hypo- bis Areflexie der tiefen Sehnenreflexe und Hyperaminoacidurie. Hinzu kommen einige fakultativ vorkommende Symptome wie bereits kurz nach der Geburt bestehende Ödeme an den Extremitäten, deren Ursache unklar ist, ätiologisch ungeklärte Fieberschübe, rachitische Knochenveränderungen, renale Acidose, Kryptorchismus, Buphthalmus, Corneatrübung und eine relativ typische Kopfform.

Auf Grund der Symptome lag bei meinen Patienten Thomas B., Frank R., Siegfried H., Manfred W., Herbert W. und Josef F. ein klassisches Lowe-Syndrom vor. Sie wiesen einen statomotorischen Entwicklungsrückstand, eine Cataracta congenita, eine Muskelhypotonie, eine Hypo- oder Areflexie und - soweit untersucht - eine Hyperaminoacidurie und eine leichte bis mässige Proteinurie auf. Die für dieses Syndrom typische geschlechtschromosomal-rezessive Vererbung lässt sich an dem Stammbaum zeigen, von dem der Patient 6 der einzige lebende Propositus ist.

Einige Befunde bedürfen einer besonderen Hervorhebung:
1. Die renale Acidose mit Hyperchloridämie wird als ein relativ charakteristisches Symptom dieser Krankheit dargestellt. Von unseren sechs Patienten mit Lowe-Syndrom hatte nur einer (Thomas B.) zeitweise eine renale Acidose stärkeren Ausmaßes. Die anderen Patienten wiesen keine Acidose auf. Wie sich aus den Ergebnissen entnehmen lässt, war auch die Hyperchloridämie wenig ausgeprägt bzw. fehlte ganz.
2. Patienten mit Lowe-Syndrom neigen zu einer Rachitis, die im allgemeinen gut auf Vitamin D anspricht. Bei den Patienten 1, 5 und 6 wurde die endogene Phosphat-Clearance, bezogen auf die Inulin-Clearance, bestimmt. Sie war in diesen Fällen erhöht, was dafür spricht, daß der Rachitisneigung offensichtlich ätiologisch der vermehrte renale Phosphatverlust zugrunde liegt. Meines Wissens wurde bisher die endogene Phosphat-Clearance beim Lowe-Syndrom noch nicht bestimmt.

3. Bei den 3 Patienten, bei denen die Inulin- und PAH-Clearance bestimmt wurde, fand sich eine mässige Einschränkung der Inulin- und eine stärkere der PAH-Clearance. Diese Veränderungen der PAH- und Inulin-Clearance sind offenbar Ausdruck der bei den verschiedenen Patienten mehr oder minder schnell fortschreitenden Nierenveränderungen. Nach mündlicher Mitteilung von Brodehl und Bremer fanden sich bei weiteren Patienten mit der klassischen Symptomatik immer eingeschränkte Werte für Inulin- und PAH-Clearance. Wieweit diese Funktionen pathogenetisch den Ablauf der Krankheit beeinflussen, der in fast allen Fällen im Kleinkindesalter zum Tode führt, ist unklar. Ähnlich wie bei der Cystinose liegt beim Lowe-Syndrom ein kombiniertes tubuläres und glomeruläres Leiden vor, wobei meistens die Tubulusfunktion stärker alteriert ist.

4. Die Aminosäure-Ausscheidung im Urin beim Lowe-Syndrom wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Das hängt wahrscheinlich auch damit zusammen, daß der Symptomatik nach ähnliche Fälle diesem Syndrom zugeordnet werden, ohne daß es sich in allen Fällen wirklich um ein klassisches Lowe-Syndrom gehandelt hat.

Die Hyperaminoacidurie ist kausal - ebenso wie die gelegentlich vorhandene renale Acidose - durch die Tubulusschädigung bedingt. Nach meinen Untersuchungen lag in allen Fällen eine vermehrte Aminosäure-Ausscheidung vor. Sie betraf vorwiegend folgende Aminosäuren: Threonin, Serin, Glycin, Cystin, Lysin, Histidin, Arginin, Tyrosin und Phenylalanin. Praktisch nicht betroffen ist das System, das die Iminosäuren Prolin und Hydroxyprolin reabsorbiert. Die Hyperaminoacidurie-Form unterscheidet sich dadurch von der Reabsorptionsstörung beim Hartnup-Syndrom, daß beim Lowe-Syndrom die Diaminosäuren Lysin, Arginin und Cystin betroffen sind, während Leucin-, Isoleucin- und Valin-Reabsorption relativ wenig verändert ist.

Damit ähnelt das Ausscheidungsmuster dem Muster, daß man bei unspezifischen tubulären Schäden und auch bei der Vitamin D-Mangelrachitis findet. Die quantitativen Untersuchungen der Aminosäure-Ausscheidung und insbesondere die Bestimmung der endogenen Aminosäure-Clearance zeigen deutliche Unterschiede im Schweregrad der Reabsorptionsstörung, die von Patient zu Patient zu finden sind.

5. Eine leichte bis mässige Proteinurie war bei allen Patienten zu beobachten. Ob sie glomerulären oder tubulären Ursprungs ist, lässt sich auf Grund meiner Untersuchungen nicht beantworten.
6. Die anderen klinisch-chemischen, röntgenologischen und elektroencephalographischen Untersuchungen lieferten keine Ergebnisse, die spezifisch für die Diagnostik dieser Krankheitsgruppe wären.

A t y p i s c h e F ä l l e : Wie aus der Einleitung hervorgeht, gibt es mehrere genetisch bedingte Krankheiten, die entweder das Auge, das Gehirn und die Niere oder aber das Auge und das Gehirn gemeinsam betreffen. Abgesehen vom klassischen Lowe-Syndrom sind aber einige dieser Krankheiten ungenügend charakterisiert.
Atypische Fälle liegen bei den Patienten Martin L. und Sabine H. vor. Beide zeigten als Augenbefunde einen Buphthalmus. Martin L. hatte neben einem statomotorischen Entwicklungsrückstand eine Kopfform, die relativ typisch für das klassische Lowe-Syndrom ist. Außerdem bestand eine Abschwächung der tiefen Sehnenreflexe. Der Muskeltonus wechselte, zeitweise war er hypo-, dann wieder hyperton. Mehrmals liess sich eine mässige allgemeine Hyperaminoacidurie nachweisen. Die von mir bestimmte Aminosäure-Ausscheidung im Urin war normal. Zwei ältere Schwestern wiesen ebenfalls eine psychomotorische Retardierung mit Hyporeflexie auf. Außer Nystagmus hatten sie jedoch keine Augensymptome. Die Aminosäure-Ausscheidung im Urin war normal. Als Ursache ihrer psychomotorischen Retardierung war eine Toxoplasmose angenommen worden, jedoch ist es wahrscheinlicher, daß bei ihnen dieselbe Krankheit wie bei Martin L. vorlag. Die vorliegende Symptomatik lässt sich in keines der bekannten Krankheitsbilder einordnen.
Während bei Martin L. Veränderungen an Auge und Zentralnervensystem überwogen, zeigte Sabine H. nur Augen- und Nierensymptome. Neben einer herabgesetzten Kreatinin-Clearance bestanden bei ihr eine mässige allgemeine Hyperaminoacidurie und eine Proteinurie. Das Wachstum war retardiert. Es lagen aber keine Anzeichen vor, daß es sich bei ihr um ein De Toni-Debré-Fanconi-Syndrom handelt. Dieser Fall lässt sich weder in das

klassische Lowe-Syndrom, noch in die von Scholten beschriebene, auch bei Mädchen vorkommende Variante einordnen.
Über die Ursache des Lowe-Syndroms kann zur Zeit noch nichts gesagt werden. Von Lowe wurde in seiner ersten Beschreibung des Syndroms wegen der vermehrten Ausscheidung organischer Säuren angenommen, daß ein Block im Citronensäure-Zyklus besteht. Ein Beweis für diese Annahme hat sich jedoch bis jetzt nicht ergeben. Es ist aber anzunehmen, daß ein Stoffwechselblock besteht, der sich überwiegend auf den Linsen-, den Gehirn- und den Nierenstoffwechsel auswirkt.

Z u s a m m e n f a s s u n g

1. In der vorliegenden Arbeit wird über 8 Patienten berichtet, von denen 6 die typischen Symptome des klassischen Lowe-Syndroms zeigten (statomotorische Retardierung, Cataracta congenita, hypotone Muskulatur, Abschwächung der tiefen Sehnenreflexe, Hyperaminoacidurie, Proteinurie und X-chromosomalrezessive Vererbung). Bei zwei weiteren Patienten lagen Krankheitsbilder vor, die phänotypisch Ähnlichkeit mit dem klassischen Lowe-Syndrom hatten, bei denen jedoch die volle Symptomatik nicht ausgeprägt war.
2. Von diesen Patienten wurden die klinischen, die klinisch-chemischen, die röntgenologischen und die elektroencephalographischen Befunde gesammelt und in einer ausführlichen Kasuistik dargestellt.
3. Untersucht wurde die Aminosäure-Ausscheidung, bzw. die endogene Aminosäure-Clearance mit säulenchromatographischer Methodik quantitativ bestimmt. Dabei fand sich eine stark vermehrte Ausscheidung folgender Aminosäuren im Urin: Serin, Threonin, Glycin, Cystin, Lysin, Arginin, Histidin, Tyrosin und Phenylalanin. Die tubuläre Reabsorption dieser Aminosäuren war auf Grund der Clearance-Werte entsprechend herabgesetzt. Praktisch normal reabsorbiert wurden dagegen die Iminosäuren Prolin und Hydroxyprolin. Das Ausscheidungsmuster entspricht damit demjenigen, das bei sekundären Schäden des proximalen Tubulus gefunden wird. Die PAH-Clearance war immer deutlich, die Inulin-Clearance mässig erniedrigt.

4. Die vorliegenden Ergebnisse werden anhand der aus der Literatur bekannten Befunde diskutiert.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s :

1) Allansmith, M. und Senz, E.: Chondrodystrophia congenita punctata (Conradi's disease).
Amer. J. Dis. Child. 1oo, 133 (196o)

2) Appelmans, M., Michiels, J., Walravens, A. und Doyen, N.:
Les manifestations oculaires du syndrome de Lowe.
Bull. Soc. Belge d'Ophthalmologie 116, 311-321 (1957)

3) Auricchio, S., Frischknecht, W. und Shmerling, D.:
Ein Fall von oculo-cerebro-renalem Syndrom (Lowe-Syndrom).
Helv. Paediat. Acta 16, 647-654, (1961)

4) De Barsy, A.M., Moens, E. und Dierckx, L.: Dwarfism oligophrenia and degeneration of the eleastic tissue in skin and cornea. A new syndrome?
Helv. Paediat. Acta 23, 3o5-313 (1968)

5) Berger, H., Weber, J., Antener, J. und Pfandler, U.:
Schwere Ariboflavinose, Spätrachitis und Aminodiabetes bei chronischer erblicher Koproporphyrie.
Int. Z. Vitamin-Forsch. 26, 96-129 (1955)

6) Bickel, H., and Thursby-Pelham, D.C.: Hyperaminoaciduria in Lignac-Fanconi disease, in galactosaemia and in an obscure syndrome.
Arch. Dis. Childh. 29, 224-231, (1954)

7) Breton, A., Gaudier, B., Ponté, C. et Walbaum, R.:
Syndrome de Lowe. Étude d'une observation.
Pédiatrie 14, 9o8-915 (1959)

8) Chaptal, J., Jean, R., Grastes de Paulet, A., Dossa, D., Olivier, G. et Guillaumot, J.: Étude clinique et biologique d'un enfant atteint d'un syndrome de Lowe.
Arch. Franc. Pédiat. 16, 849-85o (1959)

9) Choremis, C., Kyriakides, V. and Karpouzas, J.:
Aminoaciduria in epilepsy.
J. Pediat. 55, 593-6o1 (1959)

1o) Chutorian, A. and Rowland, L.P.:
Lowe's syndrome.
Neurology 16, 115-122 (1966)

11) Crome, L., Duckett, S. and Franklin, A.W.:
Congenital cataracts, renal tubular necrosis and encephalopathy in two sisters.
Arch. Dis. Childh. 38, 5o5-515 (1963)

12) Debré, R., Royer, P., Lestradet, H. et Straub, W.:
L'insuffisance tubulaire congénitale avec arriération mentale, cataracte et glaucome.
Arch. Franc. Pédiat. 12, 337-348 (1955)

13) Dent, C.E., and Smellie, J.M.:
Two children with the oculo-cerebro-renal syndrome of Lowe, Terrey and MacLachlan.
Proc. Roy. Soc. Med. 54, 335 (1961)

14) Denys, P., Corbeel, L., Eggermont, E. et Malbrain, H.:
Le syndrome de Lowe. Étude de la fonction tubulaire.
Pédiatrie 13, 639-66o (1958)

15) Falls, H.F., and Arbor, A.:
Ocular manifestations of the chronic renal tubular insufficiency syndromes.
Arch. Ophthalm. 62, 188-195 (1959)

16) Fisher, N.F., Hallett, J., and Carpenter, G.:
Oculo-cerebro-renal syndrome of Lowe.
Arch. Ophthal. 77, 642-645 (1967)

17) Franceschetti, A., Marty, F. et Klein, D.:
Un syndrome rare: Hérédoataxie avec cataracte congénitale et retard mental.
Confin. neurol. 16, 271-275 (1956)

18) Franceschetti, A.:
Aminoaciduriedans la cataracte et le glaucome d'origine congénitale. Analogies avec le syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe, Terrey and MacLachlan.
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 17, 414-422 (1961)

19) Garland, H., and Moorhouse, D.:
An extremely rare recessive hereditary syndrome including cerebellar ataxia, oligophrenia, cataract, and other features.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 16, 11o-116 (1953)

2o) Gitzelmann, R.:
Hereditary galactokinase deficiency, a newly recognized cause of juvenile cataracts.
Pediat. Res. 1, 14-23 (1967)

21) Grislain, J.R.:
Reflexions sur 4 cas de cystinose et un cas de syndrome de Lowe.
Rev. portug. Pediatr. 21, 359-369 (1958)

22) Habib, R., Bargeton, E., Brissaud, H.E., Raynaud, J. et Le Ball, J.C.: Constatations anatomiques chez un enfant atteint d'un syndrome de Lowe.
Arch. Franc. Pédiat. 19, 945-96o (1962)

23) Hannig, K.:
Erfahrungen mit der qualitativen Aminosäure-Bestimmung an Ionenaustauschersäulen und automatischer Registrierung der Ergebnisse.
Clin. chim. Acta 4, 51-57 (1959)

24) Helwig, H.:
Das oculo-cerebro-renale (= Lowe) Syndrom.
Z. Kinderhk. 87, 147-154 (1962)

25) Horansky, V., und Cicvarek:
Ein interessanter Fall von Lowe-Syndrom.
Kinderärztl. Praxis 32, 99-1o2 (1964)

26) Illig, R., Dumermuth, G. und Prader, A.:
Das oculo-cerebro-renale Syndrom (Lowe). Klinische, metabolische und elektroencephalographische Befunde bei 3 Fällen.
Helv. Paediat. Acta 18, 173-2o2 (1963)

27) Jacobi, K.W. und Tympner, K.D.:
Das oculo-cerebro-renale Syndrom (Lowe) aus ophthalmologischer Sicht.
Klin. Monatsbl. Augenheilk. 149, 867-871 (1966)

28) Lamy, M., Frezal, J., Rey, J. et Larsen, C.:
Étude metabolique du syndrome de Lowe.
Rev. Franc. Étud. Clin. Biol. 7, 22 (1962)

29) Lefevre, G., Biserte, G., Woillez, M., Traisnel, M., Gosselin, J. et Combaud, A.: Étude clinique génétique et biologique du syndrome de Lowe-Bickel.
Pédiatrie 12, 527-534 (1957)

3o) Lowe, C.U., Terrey, M., and MacLachlan, E.A.:
Organic aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos, and mental retardation.
Amer. J. Dis. Child. 83, 164-184 (1952)

31) Lowe, C.U.:
Oculo-cerebral-renal syndrome.
Mschr. Kindergeneesk. 28, 77-8o (196o)

32) Marden, P., and Walker, A.:
A new generalized connective tissue syndrome.
Amer. J. Dis. Child. 112, 225-228 (1966)

33) McCance, R.A., Matheson, W.J., Gresham, G.H., and Elkinton, J.R.: The cerebro-ocular-renal dystrophie: a new variant.
Arch. Dis. Childh. 35, 24o-249 (196o)

34) McCarty, K.S., and Sidbury, J.B.:
Cerebro-oculo-renal syndrome.
J. Pediat. 63, 73o (1963)

35) McKusick, V.A., Stauffer, M., Knox, D.L., and Clark, D.B.:
Chorioretinopathy with hereditary microcephaly.
Arch. Ophthal. 75, 597-6oo (1966)

36) Monnet, P., Matray et Etienne:
Glaucome congénital et néphropathie.
Pédiatrie 1o, 617-622 (1955)

37) Pinsky, L., DiGeorge, A.M., Harley, R.D., and Baird, H.W.:
Microphthalmos, corneal opacity, mental retardation and spastic cerebral palsy. An oculo-cerebral syndrome.
J. Pediat. 67, 387-398 (1965)

38) Presley, G.D., and Sidbury, J.B.:
Homocystinuria and/ocular defects.
Amer. J. Ophthal. 63, 1723-1727 (1967)

39) Richards, W., Donnel, G.N., Wilson, W.A. and Stowens, D.S.:
Theoculo-cerebro-renal syndrome of Lowe.
Amer. J. Dis. Child. 1oo, 7o7-7o9 (196o)

4o) Sacrez, R., Juif, J.G., Kuetgens, J., Indekeu, P. et Mandry, J.: Le Syndrome de Lowe. Observation d'un cas. Étude d'ensemble Arch. Franc. Pédiat. 17, 837-848 (196o)

41) Schoen, E.J., and Young, G.:
Lowe's syndrome. Abnormalities in renal tubular function in combination with other congenital defects.
Amer. J. Med. 27, 781-792 (1959)

42) Scholten, H.G.:
Een meisjet met het syndroom van Lowe.
Mschr. Kindergeneesk. 28, 251-255 (196o)

43) Schwartz, R., Hall, P.W., and Gabuzda, G.J.:
Metabolism of ornithine and/other amino-acids in the cerebro-oculo-renal syndrome.
Amer. J. Med. 36, 778-786 (1964)

44) Seedorff, H.H.:
Ocular changes in certain forms of amino-aciduria.
Acta Ophthal. (Kbv) 37, 125 (1959)

45) Sidbury, J.B., Buckley, C.E., und Haff, Q.E.:
Study of a urinary proteose found in patients with cerebro-oculo-renal syndrome.
Soc. Ped. Res. 35th Ann. Meet. 1968

46) Sjögren, T.:
Hereditary congenital spinocerebellar ataxia accompanied by congenital cataract and/oligophrenia.
Confin. neurol. (Basel) 1o, 293-3o8 (195o)

47) Spackman, D.H., Stein, W.H., and Moore, S.:
Automatic recording apparatus for use in the chromatography of amino acids.
Ann. chem. 3o, 119o (1958)

48) Streiff, E.B., Straub, W. et Golay, R.:
Les manifestations oculaires du syndrome de Lowe.
Ophthalmologica (Basel) 135, 632-639 (1958)

49) Svorč, J., Masopust, J., Komarkova, A., Macek, M. and Hyánke, J.: Oculo-cerebro-renal syndrome in a female child.
Amer. J. Dis. Child. 114, 186-19o (1967)

5o) Terslev, E.:
Two cases of aminoaciduria, ocular changes and retarded mental and somatic development (Lowe syndrome).
Acta Paediat. 49, 635-644 (196o)

51) Wilson, W.A., Richards, W. and Donnell, G.N.:
Oculo-cerebral-renal syndrome of Lowe.
Arch. Ophthal. 7o, 49-55 (1963)

52) Witzleben, C.L., Schoen, E.J., Tu, W.H., and McDonald, L.W.:
Progressive morphologic renal changes in the oculo-cerebro-renal syndrome of Lowe.
Amer. J. Med. 44, 319-324 (1968)

Lebenslauf

Am 27. April 1939 wurde ich, Joachim Koch, als Zwillingssohn des Prokuristen Hugo Koch und seiner Ehefrau Irene, geborene Wörner, geboren. Von 1945 - 1950 war ich in der Ludwigsburger Volksschule. Anschließend besuchte ich das Mörike-Gymnasium in Ludwigsburg, das ich nach bestandener Reifeprüfung 1960 verließ. Daran schloß sich ein 12monatiger Grundwehrdienst an. Im Sommersemester 1961 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Tübingen. Außer einem Auslandssemester in Wien studierte ich alle Semester in Tübingen. Im Februar 1968 habe ich an dieser Universität das medizinische Staatsexamen bestanden.